

Aus der Arbeitsgruppe für Kreislaufforschung
(Leiter: Prof. Dr. J. B. Brückner)

Institut für Anästhesiologie der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. H. J. Eberlein)

Klinikum Charlottenburg

**Die Beeinflussung von Kreislauf und Koronardurchblutung
durch Atemanaleptika.
Experimentelle Untersuchungen von:
Lobelin, Amiphenazol, Fominoben und Methamphetamin**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrike Meller

aus Halle/Saale

1983



Aus der Arbeitsgruppe für Kreislaufforschung
(Leiter: Prof. Dr. J. B. Brückner)

Institut für Anästhesiologie der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. H. J. Eberlein)

Klinikum Charlottenburg

**Die Beeinflussung von Kreislauf und Koronardurchblutung
durch Atemanaleptika.**

**Experimentelle Untersuchungen von:
Lobelin, Amiphenazol, Fominoben und Methamphetamin**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrike Meller

aus Halle/Saale

Referent: Prof. Dr. J. B. Brückner

Korreferent: Prof. Dr. G. Koch

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 3. 10. 1983

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei, Kelchstraße 31, 1000 Berlin 41

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
2.1. Material	3
2.2. Experimentelles Vorgehen	3
2.2.1. Anästhesieverfahren	3
2.2.2. Einbringen der Meßkatheter und Meßtechnik	4
2.2.3. Pharmakatestung und Statistik	9
3. Ergebnisse	12
3.1. Lobelin-hydrochlorid (LH)	12
3.2. Amiphenazol-hydrochlorid (APH)	17
3.3. Fominoben-hydrochlorid (FH)	23
3.4. Methamphetamin-hydrochlorid (MAH)	27
4. Diskussion	35
4.1. Die allgemeine Bedeutung der analeptischen Therapie	35
4.2. Die spezielle Bedeutung und Diskussion der eigenen Ergebnisse von	42
4.2.1. Lobelin-hydrochlorid (LH)	42
4.2.2. Amiphenazol-hydrochlorid (APH)	47
4.2.3. Fominoben-hydrochlorid (FH)	52
4.2.4. Methamphetamin-hydrochlorid (MAH)	57
4.3. Vergleichende Diskussion der Substanzen	65
5. Zusammenfassung	74
6. Tabellen- und Kurvenanhang	80
7. Abkürzungen	
8. Literaturverzeichnis	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

Bei der Behandlung einer insuffizienten Atmung ist in den letzten Jahrzehnten die Anwendung von atemanaletisch wirkenden Pharmaka gegenüber den umfangreichen Methoden der modernen Intensivtherapie immer mehr in den Hintergrund getreten.

Ursache dafür war das häufige Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, wie insbesondere der Anstieg des Gesamt-Sauerstoffverbrauches und die geringe therapeutische Breite der älteren Atemanaletika.

Spezialindikationen der respiratorischen Insuffizienz, wie z.B. die Globalinsuffizienz und die Entwöhnung vom Respirator nach Dauerbeatmung, aber auch die Entwicklung neuer Analetika mit verbesserter pharmakologischer Wirksamkeit, haben zu einer erneuten Belebung der Diskussion über den Sinn einer Therapie mit diesen Substanzen geführt.

Da von den älteren Analetika bekannt ist, daß sie neben den atemanregenden auch kreislaufstimulierende Eigenschaften besitzen, setzt die Anwendung dieser Präparate bei Patienten im höheren Lebensalter, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Koronarsklerose besonders hoch ist, die Beantwortung der Frage voraus, ob die Analetika das Verhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot negativ beeinflussen können. Nach Durchsicht der Literatur ergab sich, daß differenzierte Un-

tersuchungen über die Kreislaufwirkungen von Atemanaleptika nur in geringer Zahl vorhanden sind, während Studien über deren Einfluß auf die Koronardurchblutung überhaupt fehlen.

Diese Tatsache bot den Anlaß, um im Rahmen einer experimentellen Studie, dem großen Warmblütersversuch, die Beeinflussung von Kreislauf und Koronardurchblutung durch die Atemanaleptika Lobelin (Lobelin-hydrochlorid), Daptazile (Amiphenazol-hydrochlorid), Noleptan (Fominoben-hydrochlorid) und Pervitin (Methamphetamin-hydrochlorid) zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigen, daß einige dieser Medikamente erhebliche Einflüsse auf den Kreislauf, die Koronardurchblutung und im besonderen auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch im Sinne einer unerwünschten Stimulation haben.

2. Material und Methodik

2.1. Material

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 26 nicht prä-medizierten Bastardhunden beiderlei Geschlechte mit einem Gewicht von 22 - 43,5 kg ($\bar{x} \pm s : 33,2 \pm 4,4$) durchgeführt. Die Tiere waren ungefähr 20 Stunden ohne Nahrung, konnten Wasser ad libitum trinken und wurden am Morgen des Versuchstages gewogen.

2.2. Experimentelles Vorgehen

2.2.1. Anästhesieverfahren

Die Narkose wurde mit 3-4 mg/kg Piritramid (Dipidolor, Fa. Janssen GmbH, Düsseldorf) intravenös eingeleitet. Danach wurden die Hunde mit 4-10 mg Diallylnortoxoferin (Alloferin, Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach) relaxiert, orotracheal intubiert und im halbgeschlossenen System mit einem Engström-Respirator (ER 300, Fa. LKB Medical AB, Stockholm) mit einem Sauerstoff/Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 2:1 ($FI O_2 : 0,3$) kontrolliert beatmet. Die Beatmung wurde durch fortlaufende Messungen der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration (CO_2 -Analyser CD 101, Fa. Datex, Finnland) sowie durch Blutgasanalysen (IL Gase analyser 413) kontrolliert und bei Abweichungen von der Norm entsprechend behandelt. Allen Hunden wurde während der Präparationszeit 500 ml Lävulose 5 % mit



40 mval KCl infundiert. Operativ entstandene Blutverluste wurden mit Hydroxyäthylstärke (Plasmasteril, Fa. Fresenius, Bad Homburg) ausgeglichen. Es wurde darauf geachtet, daß die Körpertemperatur innerhalb des Bereiches $37 - 38,5^{\circ}\text{C}$ lag.

2.2.2. Einbringen der Meßkatheter und Meßtechnik

Unter Röntgenkontrolle (Bildwandler Siremobil 2 S, Fa. Siemens) wurde von Seitenästen der Arteria femoralis aus ein Thermoelement zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und ein Druckmeßkatheter (Ducor Angiographic Catheter Pigtail modifiziert - Fr. 7, Kat.-Nr. 523-750) zur Bestimmung des arteriellen Blutdruckes in den Aortenbogen vorgeschoben. Über Seitenäste der Arteria femoralis der anderen Seite wurde ein Katheter-Tipmanometer (Millar PC 350) zur Messung des Druckes und der Druckanstiegs geschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt) und ein Druckmeßkatheter (Ducor Angiographic Catheter Pigtail - Fr. 7, Kat.-Nr. 523-750) zur Bestimmung des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel eingelegt. Über die Venae femorales wurde ein Druckmeßkatheter (Ducor Angiographic Catheter - Fr. 7, Kat.-Nr. 523-750) in den Hauptstamm der Arteria pulmonalis plaziert sowie ein weitlumiger Injektionskatheter (Ducor special Catheter S 29 - Fr. 8, modifiziert) zur Messung des Herzzeitvolumens und zur Medikamenteninjektion eingelegt. Über einen Seitenast der Arteria brachialis links wurde ein arterieller Entnahmekatheter (Ducor special Catheter

S 29 - Fr. 8) eingeführt und über einen venösen Seitenast der Vena brachialis links ein Druckmeßkatheter (Feeding Tube K-30, Fa. Pharmaseal Glendale, Kalifornien) in die Vena cava superior vorgeschoben, nahe der Einmündung in den rechten Vorhof zur Messung des zentralvenösen Drucks. Noch vor Einführen der Katheter erhielten die Hunde 3 mg/kg Heparin injiziert (Liquemin 25.000, Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen). Nach jeweils 2 Stunden wurden 3 mg/kg Heparin i.v. nachgegeben. Über elektrische Druckwandler (Ailtech, Kalifornien, USA, Model MSD-10-E für MAP, PAP, LVEDP bzw. Statham P 23 Db, Nr. 23052 für CVP), die bei allen Versuchstieren in Höhe des rechten Vorhofes platziert wurden, und Verstärker (DCB-4-B, ifd Mülheim) wurden der Aorten-, Arteria pulmonalis-, der zentralvenöse und der enddiastolische Druck im linken Ventrikel gemessen. Die Impulse des Tipmanometers wurden über einen Statham Amplifier SP 1400 verstärkt und das so erhaltene Signal über einen Differentiator (DPE-3-B, Fa. ifd Mülheim, Frequenzbegrenzung 100 Hz) geleitet, um die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im linken Ventrikel fortlaufend zu messen. Das über einen zweiten intraventrikulären Katheter gewonnene Signal wurde unter Zuhilfenahme eines Druckbegrenzers so verstärkt, daß der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (LVEDP) exakt bestimmt werden konnte. Das Herzzeitvolumen wurde mit der modifizierten Kälteverdünnungsmethode nach SLAMAPIPER (19, 56, 57, 60) (Meßgerät BN 6360, Fa. Fischer,

Göttingen bzw. Meßgerät HMV 7905, Fa. Hoyer, Bremen) ermittelt. Ober die Vena jugularis externa wurde ein Druckdifferenzkatheter nach BRETSCHEIDER (7, 33) in den Sinus coronarius eingeführt. Die Abdichtung gegen die Sinuswand erfolgte mit einem am Katheterende befestigten Ballon, der mit Kontrastmittel gefüllt war. Die korrekte Lage des Katheters wurde durch Röntgenkontrolle, Oxymetrie des koronarvenösen Blutes und nach Versuchsende autoptisch gesichert. Der Druckdifferenzkatheter wurde an einen Druckdifferenzrezeptor angeschlossen, die Druckdifferenz über eine Trägerfrequenzbrücke (Hottinger Baldwin Meßtechnik HBM, Darmstadt, KWS 3080) verstärkt und anschließend analog radiziert (Gersing und Hess, Göttingen). Da der mit Hilfe des Druckdifferenzverfahrens (66) gemessene Blutausfluß des Sinus coronarius nur 75 % (32) der Durchblutung des linken Ventrikels repräsentiert, wurde der auf 100 g linken Ventrikel bezogene Koronarfluß entsprechend umgerechnet (8, 49). Die arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$) wurde durch Messungen von arteriellen und koronarvenösen Blutproben (Dreifachbestimmungen) auf den Hämoglobingehalt und die Sauerstoffsättigung mit einem Oxymeter (Modell 182, Instrumentation Lab.) in einem Arbeitsgang ermittelt. Alle Drucke, die Mitteldrucke, der mittlere Koronarfluß, das dp/dt_{max} , das HZV und die aus der Druckkurve des linken Ventrikels ermittelte Herzfrequenz ($HR_{ifd} - FR - 4$) wurden über einen Intertechnique-Rechner

on line (DAS 10, ifd Mülheim) unter Zugrundelegung von 10 QRS-Komplexen verarbeitet und zum gewählten Meßpunkt ausgedruckt (Mannesmann Typ 132, 77e). Gleichzeitig wurden alle Drucke, dp/dt , eine EKG-Standardableitung bzw. die Herzfrequenz und der phasische Koronarfluß fortlaufend mit einem 8-Kanalthermoschreiber (Hewlett Packard 7758 A) registriert. Zu den Meßpunkten erfolgten Schnellschreibungen der phasischen Kurven und eine Registrierung der Mitteldrucke und des mittleren Koronarflusses.

Folgende Kreislaufparameter wurden mit den genannten über periphere Gefäße eingeführten Kathetern direkt gemessen:

- Herzfrequenz, HR (BPM)
- Drucke in der Aorta, MAP (mm Hg)
- Drucke im rechten Vorhof, CVP (mm Hg)
- Drucke in der Arteria pulmonalis, PAP (mm Hg)
- enddiastolischer Druck im linken Ventrikel, LVEDP (mm Hg)
- maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel, dp/dt_{max} (mm Hg/sec)
- Herzzeitvolumen, CO (l/min)
- Koronardurchblutung, V_{cor} (ml/min) und die
- arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz, $AVDO_{2cor}$ (Vol%).

Aus diesen Meßwerten wurden folgende Parameter errechnet:

- a) Herzindex (CI) als Herzzeitvolumen pro Kilogramm Körpergewicht

$$CI = \frac{CO}{kg} \quad (ml/kg \cdot min)$$

- b) Schlagvolumenindex (SVI) als Quotient von Herzindex (CI) und Herzfrequenz (HR)

$$SVI = \frac{CI}{HR} \quad (ml/kg)$$

- c) peripherer Gefäßwiderstand (TPR) aus dem Quotienten

$$TPR = \frac{P_{art} - CVF}{CI} \quad \left(\frac{mm \ Hg}{ml/kg \cdot min} \right)$$

- d) koronarer Gefäßwiderstand (CVR) aus dem Quotienten

$$CVR = \frac{P_{diast} - CVF}{MBF} \quad \left(\frac{mm \ Hg}{ml/min \cdot 100g} \right)$$

- e) Herzarbeit (LVW) als Verdrängungsarbeit aus dem Produkt von

$$LVW = P_{syst} \cdot CI \quad \left(\frac{mm \ Hg \cdot ml}{kg \cdot min} \right)$$

- f) myokardialer Sauerstoffverbrauch ($\dot{M}VO_2$) aus dem Produkt von

$$\dot{M}VO_2 = AVDO_{2cor} \cdot MBF \quad (ml/min \cdot 100g)$$

- g) zur Ermittlung des Wirkungsgrades der Herzarbeit, EME (%), wurde die Herzarbeit über das kalorische Energieäquivalent in $ml \ O_2/min \cdot 100g$ umgerechnet und zum myokardialen Sauerstoffverbrauch in prozentuale Beziehung gesetzt.

- h) Das endsystolische Volumen (ESV) wurde mit Hilfe der von BRETSCHNEIDER entwickelten Formel

$$ESV/100g = \frac{P_{syst} \cdot 11}{dp/dt_{max}} \quad \text{berechnet (9).}$$

Alle Meßgeräte wurden vor und auch in regelmäßigen Abständen während des Versuches elektrisch abgeglichen oder durch Einbringen von Eichlösungen geeicht. Die Hb-Angabe des CO-Oxymeters wurde durch Parallelmessungen nach der Hb-Cyan-Methode vor Versuchsbeginn überprüft. Die Eichcharakteristik und die Linearität der Druck- und Flußmeßsysteme sowie der Auswert- und Registriereinheit wurde in regelmäßigen Abständen überprüft. Diese Kontrollen zeigten eine große Konstanz der Eichsignale und der linearen Meßcharakteristik des Systems. Die Präparation der Gefäße, das Einlegen der Katheter sowie die erforderlichen Eichungen dauerten ca. zwei Stunden.

2.2.3. Pharmakatestung und Statistik

Nach Präparationsende wurden zur Vertiefung der Narkose und somit als Voraussetzung optimaler Versuchsbedingungen 1,5-2 mg/kg Piritramid (Dipidolor, Fa. Janssen GmbH, Düsseldorf) sowie 4-6 mg Diallylnortoxoferin (Alloferin, Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach) nachinjiziert. Nach Einstellung eines Kreislauf-steady-state wurden dann nach ca. halbstündiger Pause Kontrollmessungen durchgeführt und die Bestimmung der laborchemischen Parameter wie Blutgasanalyse sowie arterielle und koronarvenöse Oxymetrie.

Die zu untersuchenden Substanzen waren:

1. Lobelin-hydrochlorid

(Lobelin "Ingelheim", Fa. Boehringer Ingelheim);

0,05 mg/kg KG (n=6),

0,1 mg/kg KG (n=6) und

0,2 mg/kg KG (n=6)

2. Amiphenazol-hydrochlorid

(Daptazile, Nicholas Gesellschaft mbH, Sulzbach,

Taunus);

2 mg/kg KG (n=6) und

4 mg/kg KG (n=6)

3. Fominoben-hydrochlorid

(Noleptan, Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach);

0,5 mg/kg KG (n=8),

1 mg/kg KG (n=8) und

2 mg/kg KG (n=6)

4. Methamphetamin-hydrochlorid

(Pervitin, Temmler-Werke Marburg);

1 mg/kg KG (n=6) und

2 mg/kg KG (n=6)

Zur Herstellung der gewählten Dosen wurden die Substanzen in isotoner Kochsalzlösung (NaCl, 0,9%, Fa. Braun, Melsungen) gelöst bzw. verdünnt.

Die Testung der verschiedenen Dosen des Einzelparameters fand hintereinander bei ein und demselben Versuchstier statt. Mit Methamphetamin-hydrochlorid war dieses Vorgehen aufgrund der starken Kreislaufreaktion nicht möglich, so daß bis auf 2 Versuche die beiden Dosen an verschiedenen Hunden untersucht wurden.

Die Injektion der Substanzen erfolgte jeweils innerhalb von 20 sec über einen zentralvenösen Katheter. Daran schlossen sich Messungen des HZV und Abnahmen koronarvenösen Blutes zur Messung der $AVDO_{2cor}$. Die Messungen erfolgten in einem festgelegten Schema, d.h. zur 1., 3., 5., 10. und 20. min. Zusätzlich zu den fortlaufend registrierten Kreislaufwerten (1 mm/sec) erfolgte zu den angegebenen Meßzeitpunkten ein Schnellschrieb (25 mm/sec) und ein Ausdruck aller über den Rechner erfaßbaren Werte. Die Folgedosis wurde jeweils erst dann getestet, wenn die Kreislaufwirkungen der vorhergehenden Dosis abgeklungen waren. Der Versuchsablauf setzte sich im bereits für die erste Dosis erwähnten Schema fort. Nach Versuchsende wurden die Tiere durch Injektion von Kaliumchlorid getötet, die Lage der Katheter autoptisch kontrolliert, das Herz entnommen und der linke Ventrikel gewogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Student-t-Tests für gepaarte Daten. Die Nullhypothese wurde abgelehnt, wenn $P < 0,05$ war.

3. Ergebnisse

3.1. Lobelin-hydrochlorid (LH)

In Tabelle 1 sind für alle 6 Versuche der Dosis 0,05 mg/kg KG LH die Kontrollwerte und die Kreislaufwerte sämtlicher untersuchter Parameter 1, 3, 5, 10 und 20 min nach Injektion der Substanz (Mittelwerte und deren Standardabweichungen) sowie die statistische Signifikanz wiedergegeben. Die Tabellen 2 und 3 enthalten die entsprechenden Parameter für 0,1 mg/kg KG und 0,2 mg/kg KG LH. Die Kontrollwerte aller 3 Gruppen weisen darauf hin, daß die Hunde vor der Injektion von LH ein normales Kreislaufverhalten hatten. In den Abbildungen 1, 2 und 3 sind die Änderungen der Herzfrequenz (HR), des Schlagvolumenindex (SVI), des mittleren Aortendruckes (MAP), des enddiastolischen Druckes sowie der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (LVEDP und dp/dt_{max}), des Herzindex (CI), des peripheren Gefäßwiderstandes (TPR), des mittleren Pulmonalarteriendruckes (PAP) und des zentralvenösen Druckes (CVP) nach Gabe von 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg LH als Funktion der Zeit graphisch dargestellt.

Unmittelbar nach der Injektion von 0,05 mg/kg LH kam es zu einem Ansteigen von CVP. Der Anstieg erstreckte sich über die 1. und 3. min. Zur 5. min war das Ausgangsniveau wieder erreicht. Zur 1. min handelte es sich um

eine Zunahme von 13,2 % ($P < 0,05$) und zur 3. min um eine Zunahme von 14,7 % ($P < 0,05$).

Der LVEDP erhöhte sich ebenfalls gleich nach Injektion der Substanz, jedoch konnte das Maximum zur 1. min um 62,4 % wegen der starken Streuung statistisch nicht gesichert werden. Die Anstiege zur 3. und 5. min betrugen 16,1 % ($P < 0,02$) bzw. 8,9 % ($P < 0,05$). Zur 10. min lag der LVEDP wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Bei den meisten anderen Parametern wurden zwar Änderungen zur positiven Seite beobachtet, die statistische Prüfung ergab jedoch, daß diese Änderungen nicht signifikant waren. Das trifft auch für die Änderungen in negativer Richtung zu.

Nach der Injektion von 0,1 mg/kg LH erreichte die Herzfrequenz zur 1. min zwar ihren Maximalwert, der jedoch wegen der starken individuellen Streuung nicht signifikant war. Auch der Anstieg zur 3. min war nicht signifikant. Statistisch gesicherte Anstiege wurden zur 5. und 10. min beobachtet. Sie betrugen 17,3 % ($P < 0,005$) bzw. 15,9 % ($P < 0,02$). Der MAP zeigte einen Anstieg um 63,3 % ($P < 0,05$) zur 1. min. Zu den folgenden Meßzeitpunkten waren die Änderungen nicht mehr signifikant. Eine Zunahme erfuhr auch das $dp/dt_{\max}$ zur 1. min. Es kam zu einem Anstieg von 92,5 %, der mit $P < 0,05$ gesichert werden konnte. Die Änderung blieb auf die 1. min beschränkt. Der Herzindex änderte sich signifikant erst zur 3. min. Ein Anstieg von 18,9 % ($P < 0,05$) wurde

beobachtet. Anschließend lagen die Werte wieder im Ausgangsbereich. Die Änderungen aller anderen Parameter (LVEDP, SVI, TPR, $\text{PA}\bar{\text{P}}$, CVP) konnten statistisch nicht gesichert werden.

Die Injektion von 0,2 mg/kg LH bewirkte ein Ansteigen der Herzfrequenz, wobei wiederum der prozentual größte Anstieg zur 1. min (71,9 %) aufgrund starker individueller Streuungen statistisch nicht auffällig war. Der statistische Nachweis war nur zur 3. und 5. min möglich. Die Zunahmen betrugen zur 3. min 24,6 % ($P < 0,01$) und zur 5. min 19,3 % ($P < 0,02$). Die Änderungen des MAP erstreckten sich über die 1. und 3. min. Anschließend wurde langsam das Ausgangsniveau wieder erreicht. Der Anstieg des MAP zur 1. min betrug 62,5 % ($P < 0,025$) und zur 3. min 52,3 % ($P < 0,02$). Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel zeigte ebenfalls Anstiege zur 1. und 3. min mit folgender kontinuierlicher Rückkehr zum Ausgangsbereich. Die Zunahme des $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ zur 1. min betrug 118,2 % ($P < 0,05$). Zur 3. min wurde ein Anstieg von 47,4 % ($P < 0,02$) erreicht. Die Erhöhung des Herzindex um 31,1 % zur 1. min war mit $P < 0,05$ statistisch zu sichern. Danach erfolgte ein langsames Abfallen der Werte in Richtung Ausgangswert, der mit der 20. min wieder erreicht war. Der mittlere Pulmonalarteriendruck zeigte ein Maximum zur 1. min nach Injektion der Substanz, das jedoch wegen der großen Streuung statistisch nicht begründet werden konnte. Die Anstiege zur 3. und 5. min

betrugen 62,4 % ($P < 0,02$) und 33,3 % ($P < 0,05$).

Der CVP änderte sich in positive Richtung zur 1. min um 50,1 % ($P < 0,05$) und zur 3. min um 60 % ($P < 0,02$).

Der SVI und der TPR blieben unverändert.

Die außerdem gemessenen bzw. berechneten Kreislaufparameter waren:

Die Koronardurchblutung (MBF), der koronare Gefäßwiderstand (CVR), die myokardiale Sauerstoffaufnahme ($M\dot{V}O_2$), die arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$), die linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), der Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), das enddiastolische und endsystolische Volumen im linken Ventrikel (EDV, ESV) sowie die Auswurf fraktion.

Diese Parameter sind ebenfalls in den Tabellen 1, 2, 3 enthalten und bis auf die $AVDO_{2cor}$ in den Abbildungen 4, 5, 6 als Funktion der Zeit dargestellt.

Nach der Injektion von 0,05 mg/kg LH zeigten die aufgezählten Parameter keine statistisch gesicherten Veränderungen.

Die Gabe von 0,1 mg/kg LH verursachte weder Änderungen von ESV, EDV noch der Auswurf fraktion. Deutlich war jedoch der sofortige Anstieg von LVW zur 1. min. Der Anstieg betrug 110,8 % ($P < 0,025$). Daran schloß sich ein stetiger Abfall bis zur 20. min. Zu diesem Zeitpunkt entsprach der Meßwert wieder dem Kontrollwert. Ebenfalls zur 1. min erfolgte eine Zunahme von MBF um 153,3 % ($P < 0,02$). Das Ausgangsniveau war bereits zur 3. min

wieder erreicht. Die $\dot{M}\dot{V}O_2$ zeigte ein ähnliches, jedoch statistisch nicht zu sicherndes Verhalten. Auch die Änderung des CVR in negative Richtung war statistisch nicht eindeutig. Die $AVDO_{2cor}$ und der EME blieben gleichfalls unverändert.

Die Injektion von 0,2 mg/kg LH bewirkte einen Anstieg von ESV zur 3. min um 20 % ($P < 0,05$), jedoch keine Veränderungen von EDV oder EF. Die LVW verdoppelte sich zur 1. min und war auch noch zur 3. min deutlich erhöht. Die prozentualen Zunahmen betrugen zur 1. min 110,7 % ($P < 0,02$) und zur 3. min 77,6 % ($P < 0,02$). Darauf folgte eine stetige Abnahme in Richtung Kontrollwert. Die MBF war nach Injektion der Substanz über den gesamten Versuchszeitraum erhöht. Die Zunahmen betrugen im einzelnen:

- zur 1. min 227,0 % ($P < 0,05$),
- zur 3. min 111,2 % ($P < 0,01$),
- zur 5. min 31,6 % ($P < 0,05$),
- zur 10. min 16,0 % ($P < 0,05$) und
- zur 20. min 14,0 % ($P < 0,02$).

Die $\dot{M}\dot{V}O_2$ erhöhte sich nur zur 1. min. Der Anstieg betrug 165,5 % ($P < 0,05$). Zu den folgenden Meßzeitpunkten waren die Werte statistisch nicht mehr auffällig. Die $AVDO_{2cor}$ fiel zur 1. min um 28,8 % ($P < 0,02$) ab. Der CVR zeigte auch einen unmittelbaren Abfall zur 1. min um 85 % ($P < 0,02$), näherte sich aber zur 3. min schon wieder dem Ausgangsbereich. Der EME änderte sich nicht.

3.2. Amiphenazol-hydrochlorid (APH)

Die entsprechend der Versuchsanordnung untersuchten Kreislaufparameter (Mittelwerte und Standardabweichungen) sind in den Tabellen 4 und 5 enthalten und in den Abbildungen 7, 8, 9 und 10 als Funktion der Zeit graphisch dargestellt. Es handelt sich jeweils um die Mittelwerte und deren Standardabweichungen der Kontrollwerte sowie der Kreislaufwerte 1, 3, 5, 10 und 20 min nach Injektion von APH.

Zunächst werden die Ergebnisse der Messungen folgender Kreislaufparameter beschrieben: Herzfrequenz (HR), Schlagvolumenindex (SVI), mittlerer Aortendruck (MAP), enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVEDP), maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel ($dp/dt_{\max}$), Herzindex (CI), peripherer Gefäßwiderstand (TPR), mittlerer Pulmonalarteriendruck (PA $\bar{P}$) und zentralvenöser Druck (CVP).

Nach Injektion von 2 mg/kg APH kam es zu Änderungen von MAP, LVEDP, PA $\bar{P}$ und CVP zur positiven Seite. Der Verlauf der Änderung gestaltete sich bei den erwähnten Kreislaufgrößen in unterschiedlicher Weise.

Der mittlere Aortendruck zeigte das Maximum seiner Änderung zur 5. min (Anstieg um 14,9 %; $P < 0,02$). Auch zur 10. min war der Anstieg von 13,9 % mit $P < 0,05$ noch statistisch signifikant. Die Änderungen zu den anderen Meßzeitpunkten waren statistisch nicht zu sichern. Der LVEDP stieg unmittelbar nach Injektion von

2 mg/kg APH zur 1. min um 20,2 % ($P < 0,025$). Ebenso traten zur 5., 10. und 20. min statistisch gesicherte Zunahmen auf. Die Anstiege betrugen:

- zur 5. min 12,4 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min 30,3 % ($P < 0,02$) und
- zur 20. min 36,0 % ($P < 0,02$).

Der Meßwert zur 3. min lag im Bereich des Kontrollwertes.

Der Pulmonalarteriendruck stieg gleich nach Injektion der Substanz und blieb über den gesamten Meßzeitraum erhöht. Die Anstiege betrugen im einzelnen:

- zur 1. min 4,9 % ($P < 0,05$),
- zur 3. min 17,5 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min 21,0 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min 22,4 % ($P < 0,01$) und
- zur 20. min 16,8 % ($P < 0,01$).

Der zentrale Venendruck stieg erst zur 3. min, steigerte sich noch weiter bis zur 20. min, wo er seinen Maximalwert erreichte. Im einzelnen bedeutet das einen Anstieg von:

- 16,7 % ($P < 0,05$) zur 3. min,
- 20,8 % ($P < 0,01$) zur 5. min,
- 25,0 % ($P < 0,005$) zur 10. min und
- 27,1 % ($P < 0,025$) zur 20. min.

Unverändert blieben nach der Injektion von 2 mg/kg APH Herzfrequenz, Schlagvolumenindex, dp/dt_{max} , Herzindex und peripherer Gefäßwiderstand.

Nach der Injektion von 4 mg/kg APH stieg die Herzfrequenz zur 3. min um 20,0 % mit $P < 0,025$ an. Der prozentuale Anstieg zur 1. min (19,9 %) entsprach dem Wert zur 3. min, konnte aber aufgrund großer individueller Streuungen nicht statistisch gesichert werden. Zur 5. min lag der Meßwert für die HR wieder im Ausgangsbereich und blieb bis zur 20. min in diesem Niveau.

Der mittlere Aortendruck zeigte ebenfalls gleich nach der Gabe von 4 mg/kg APH einen Anstieg, der aber erst zur 3. min statistisch belegt werden konnte. Die Werte blieben bis zur 10. min erhöht. Die letzte Messung zur 20. min ergab einen im Bereich des Kontrollbereiches liegenden Wert. Die Anstiege betrugen:

- zur 3. min 16,0 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min 11,5 % ($P < 0,05$) und
- zur 10. min 9,5 % ($P < 0,025$).

Der LVEDP zeigte eine auf die 1. min beschränkte Zunahme um 17,6 % ($P < 0,05$).

Der mittlere Pulmonalarteriendruck stieg wiederum unmittelbar nach der Injektion der Substanz, erreichte seinen Maximalwert zur 3. min und fiel dann wieder langsam zur 20. min hin ab. Zu diesem Zeitpunkt lag er auch noch über dem Ausgangsniveau. Einzeln betrachtet kam es zu folgenden Veränderungen, d.h. Anstiegen:

- zur 1. min um 15,1 % ($P < 0,01$),
- zur 3. min um 16,9 % ($P < 0,01$),
- zur 5. min um 12,7 % ($P < 0,001$),

zur 10. min um 10,2 % ($P < 0,005$) und
zur 20. min um 4,8 % ($P < 0,005$).

Auch der zentrale Venendruck stieg sofort nach Injektion von 4 mg/kg APH zur 1. min um 13,6 % ($P < 0,02$) an. Die Änderungen zur 5. und 10. min waren gleichfalls statistisch zu sichern. Es handelte sich um Zunahmen von 16,8 % ($P < 0,02$) bzw. von 15,2 % ($P < 0,02$). Die Anstiege zur 3. und 20. min konnten der statistischen Prüfung nicht standhalten.

Der SVI sank zur 3. min um 14,4 % ($P < 0,02$). Der Abfall blieb auf die 3. min beschränkt. Der periphere Gefäßwiderstand und der Kontraktilitätsparameter dp/dt_{max} blieben unbeeinflusst. Ebenso ließ sich der Anstieg des Herzindex zur 1. min um 37,4 % statistisch nicht nachweisen, da die Streuung zu diesem Meßzeitpunkt sehr groß war.

Die Änderungen der für die myokardiale Sauerstoffversorgung wichtigen Parameter wie Koronardurchblutung (MBF), koronarer Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme ($M\dot{V}O_2$), arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$) sowie die Ergebnisse der Berechnung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens im linken Ventrikel (EDV, ESV), der Auswurf-fraktion (EF), der linksventrikulären Herzarbeit (LVW) und des Wirkungsgrades der Herzarbeit (EME) verliefen wie folgt (siehe Tab. 4 und 5, Abb. 9 und 10).

Das ESV ließ gleich nach Injektion von 2 mg/kg APH einen Anstieg erkennen. Die Werte blieben bis einschließlich der 10. min erhöht. Zur 20. min war statistisch keine Änderung mehr nachzuweisen. Die Anstiege zu den verschiedenen Meßzeitpunkten betrugen:

- zur 1. min 7,1 % ($P < 0,005$),
- zur 3. min 9,0 % ($P < 0,02$),
- zur 5. min 13,3 % ($P < 0,02$) und
- zur 10. min 10,2 % ($P < 0,05$).

Das enddiastolische Volumen zeigte auch eine Änderung zur positiven Seite, die nur zum Teil statistisch signifikant war, d.h. nur die Anstiege zur 5. min um 7,3 % ($P < 0,05$) und zur 10. min um 7,5 % ($P < 0,05$) konnten gesichert werden. Die Auswurffraktion änderte sich nicht. Das gleiche galt für die linksventrikuläre Herzarbeit, die zwar zur 3. min einen Anstieg von 37,6 % zeigte, der jedoch wiederum aufgrund großer individueller Streuungen nicht als Änderung zu werten war.

Die Koronardurchblutung stieg nach Injektion von 2 mg/kg APH leicht an (Maximalwert zur 3. min +38,1 %, N.S.). Ein statistisch gesicherter Anstieg trat nur zur 5. min (12,3 %; $P < 0,05$) auf.

Die $\dot{M}\dot{V}O_2$ zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Koronardurchblutung. Statistisch gesicherte Anstiege wurden ausschließlich zur 5. und 10. min beobachtet. Sie betrugen 13,9 % ($P < 0,05$) bzw. 25,0 % ($P < 0,05$). Die Zunahme zur 3. min um 41,7 % konnte der statistischen Prüfung nicht standhalten, da die Streubreite zu groß war.

Die $AVDO_{2cor}$ stieg zur 1. min um 6,6 % ($P < 0,01$). Die Ergebnisse der Messungen des CVR wiesen nur Änderungen im Rahmen des Kontrollbereiches auf. Gleiches gilt für den Wirkungsgrad der Herzarbeit.

Unmittelbar nach der Injektion von 4 mg/kg APH stieg das endsystolische Volumen im linken Ventrikel zur 1. min um 12,9 % ($P < 0,005$). Anstiege waren auch zu den folgenden Meßzeitpunkten, d.h. zur 3., 5., 10. und 20. min zu verzeichnen. Sie betrugen im einzelnen:

- zur 3. min 14,9 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min 11,8 % ($P < 0,01$),
- zur 10. min 7,2 % ($P < 0,02$) und
- zur 20. min 3,5 % ($P < 0,05$).

Im Verhalten des enddiastolischen Volumens im linken Ventrikel zeigten sich keine signifikanten Änderungen. Die Auswurffraktion verringerte sich nach Injektion von 4 mg/kg APH zur 3. min. Zu diesem Meßzeitpunkt war der Minimalwert der EF erreicht. Anschließend steigerte sich die Auswurffraktion wieder und näherte sich allmählich dem Ausgangswert, der jedoch zur 20. min noch nicht wieder erreicht war. Die Abnahmen gegenüber dem Kontrollwert betrugen:

- zur 3. min 16,4 % ($P < 0,005$),
- zur 5. min 11,3 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min 8,0 % ($P < 0,05$) und
- zur 20. min 5,6 % ($P < 0,05$).

Die $\dot{M}\dot{V}O_2$ zeigte einen auf die 1. und 3. min beschränkten Anstieg. Er betrug zur 1. min 28,2 % ($P < 0,05$) und zur 3. min 31,8 % ($P < 0,05$).

Unter den Ergebnissen der Messung der Koronardurchblutung konnte selbst die Zunahme zur 3. min nicht als eindeutiger Anstieg gewertet werden. Ursache war die schon mehrfach beobachtete große Streuung der Einzelwerte. Die $AVDO_{2cor}$ war zu allen Meßzeitpunkten erhöht. Das bedeutet im einzelnen Zunahmen von:

- 8,6 % ($P < 0,01$) zur 1. min,
- 6,6 % ($P < 0,05$) zur 3. min,
- 8,6 % ($P < 0,005$) zur 5. min,
- 6,0 % ($P < 0,001$) zur 10. min und
- 6,6 % ($P < 0,01$) zur 20. min.

Der koronare Gefäßwiderstand sowie der Wirkungsgrad der Herzarbeit änderten sich nicht.

3.3. Fominoben-hydrochlorid (FH)

Die nach Injektion von FH gemessenen bzw. berechneten Änderungen der Kreislaufparameter wie: Herzfrequenz (HR), Schlagvolumenindex (SVI), mittlerer Aortendruck (MAP), enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVEDP), maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt_{max}), Herzindex (CI), peripherer Gefäßwiderstand (TPR), mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP) und zentralvenöser Druck (CVP) finden sich in den Tabellen 6, 7, 8 und den Abbildungen 11, 12, 13, wo sie als Funktion der Zeit dargestellt sind.

Die Injektion von 0,5 mg/kg FH hatte auf die genannten Kreislaufgrößen bis auf den LVEDP und den $\text{PA}\bar{\text{F}}$ keinen Einfluß. Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel stieg nur zur 1. min um 16,3 % ($P < 0,05$). Die Änderung des Pulmonalarteriendruckes blieb ebenfalls auf die 1. min beschränkt. Der Wert erhöhte sich um 10,7 % ($P = 0,01$).

Nach Injektion von 1 mg/kg FH zeigte sich wieder ein Anstieg des LVEDP nur zur 1. min um 13,4 % ($P < 0,025$). Zur 1., 3. und 5. min nach Injektion der Substanz war $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ erniedrigt. Die Abnahmen betrugen im einzelnen:

- zur 1. min 12,2 % ($P < 0,005$),
- zur 3. min 10,9 % ($P < 0,005$) und
- zur 5. min 6,9 % ($P < 0,01$).

$\text{PA}\bar{\text{F}}$, HR, MAP, SVI, CI, TPR und CVP blieben unverändert.

Die Gabe von 2 mg/kg FH führte zu Änderungen von HR, MAP, LVEDP, $\text{PA}\bar{\text{F}}$ und dem SVI.

Die Herzfrequenz zeigte Maximalwerte zur 1. und 3. min. Es handelte sich um Zunahmen von 51,7 % ($P < 0,02$) bzw. 48,3 % ($P < 0,02$). Anschließend waren die Änderungen nicht mehr signifikant. Der mittlere Aortendruck war zur 1., 3. und 5. min erhöht. Der Maximalwert der Änderung wurde unmittelbar nach Injektion der Substanz zur 1. min erreicht (+25,4 %; $P < 0,01$). Zur 3. min betrug der Anstieg noch 19,4 % ($P < 0,05$) und zur 5. min waren es 7,7 % ($P < 0,05$). Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel zeigte unmittelbar nach der Gabe von

2 mg/kg FH einen Anstieg, der bis zur 5. min signifikant war. Einzeln betrachtet handelte es sich um Zunahmen von:

51,4 % zur 1. min ($P < 0,01$),

47,7 % zur 3. min ($P < 0,02$) und

25,2 % zur 5. min ($P < 0,05$).

Auch der mittlere Pulmonalarteriendruck war bis einschließlich der 5. min erhöht. Der Anstieg zur 1. min betrug 34,9 % ($P < 0,01$), zur 3. min 25 % ($P < 0,005$) und zur 5. min 13,2 % ($P < 0,005$). Der Schlagvolumenindex war zur 1. und 3. min erniedrigt. Es kam zu einer identischen Abnahme von 29,6 % zu beiden Meßzeitpunkten, die zur 1. min mit $P < 0,05$ und zur 3. min mit $P = 0,025$ statistisch gesichert war. Keine Veränderungen zeigten $dp/dt_{\max}$, der Herzindex, der periphere Gefäßwiderstand und der zentrale Venendruck.

Die weiteren Kreislaufparameter wie Koronardurchblutung (MBF), koronarer Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme ($M\dot{V}O_2$), arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$), linksventrikuläre Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen im linken Ventrikel (EDV, ESV) sowie Auswurf fraktion (EF) sind für die Injektion der jeweiligen Dosen (0,5 mg/kg, 1 mg/kg und 2 mg/kg FH) in den Tabellen 6, 7, 8 enthalten und mit Ausnahme der $AVDO_{2cor}$ in den Graphiken 14, 15, 16 als Funktion der Zeit dargestellt.

Nach Injektion von 1 mg/kg FH erfolgte schon zur 1. min ein Anstieg von LVW um 17,7 % ($P < 0,05$). Die Änderung bezog sich nur auf die 1. min. Zusätzlich kam es zu Anstiegen von ESV zur 1. und 3. min sowie von EDV ausschließlich zur 1. min. Das bedeutet für ESV einen Anstieg von 8,1 % ($P < 0,01$) zur 1. min und von 9,4 % ($P < 0,05$) zur 3. min. Das EDV stieg um 8,7 % ($P < 0,05$) zur 1. min.

EF, MBF, CVR, $\dot{M}\dot{V}O_2$, $AVDO_{2cor}$ und EME änderten sich nicht.

Die Injektion von 2 mg/kg FH verursachte einen bis zur 5. min andauernden Anstieg des ESV. Die zur 1., 3. und 5. min gemessenen Anstiege betrugen 17,5 % ($P < 0,005$), 16,5 % ($P < 0,01$) bzw. 10,7 % ($P < 0,05$). Das enddiastolische Volumen blieb unverändert. Die Auswurffraktion zeigte Abnahmen zur 1., 3. und 5. min. Sie betrugen im einzelnen:

- zur 1. min 28,7 % ($P < 0,01$),
- zur 3. min 25,3 % ($P < 0,005$) und
- zur 5. min 12,1 % ($P < 0,05$).

Änderungen der LVW ließen sich statistisch nicht nachweisen. Die Koronardurchblutung und die myokardiale Sauerstoffaufnahme zeigten einen ähnlichen Verlauf. Beide Größen stiegen zur 1. und 3. min an, wobei der Anstieg zur 1. min mehr als das Doppelte des Anstieges zur 3. min betrug. In Prozenten ausgedrückt heißt das: Es kam zu einem Anstieg von MBF von 64,9 % ($P < 0,01$) zur 1. min und von 25,3 % ($P < 0,01$) zur 3. min. Die $\dot{M}\dot{V}O_2$ stieg zur 1. min um 74 % ($P < 0,05$) und zur 3. min

um 32,9 % ($P < 0,005$). Anschließend lagen die Meßwerte für beide Größen wieder im Kontrollbereich. Die $AVDO_{2cor}$ blieb unbeeinflusst. Der CVR änderte sich in negative Richtung. Die Abnahme betrug zur 1. min 31,1 % ($P < 0,05$) und blieb auf diesen Meßzeitpunkt beschränkt. Der Wirkungsgrad der Herzerbeit zeigte ebenfalls nur zur 1. min eine Abnahme von 77,9 % ($P < 0,05$).

3.4. Methamphetamin-hydrochlorid (MAH)

Die Tabellen 9 und 10 enthalten Mittelwerte und deren Standardabweichungen von den Kontrollen sowie den Kreislaufmessungen 1, 3, 5, 10 und 20 min nach Injektion von 1 mg/kg MAH und von 2 mg/kg MAH.

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die entsprechenden Änderungen der Herzfrequenz (HR), des Schlagvolumenindex (SVI), des mittleren Aortendruckes (MAP), des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel (LVEDP), der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt_{max}), des Herzindex (CI), des peripheren Gefäßwiderstandes (TPR), des mittleren Pulmonalarteriendruckes ($PA\bar{P}$) und des zentralvenösen Druckes (CVP) als Funktion der Zeit.

Nach Injektion von 1 mg/kg MAH erfolgte bei den meisten dieser Kreislaufparameter ein Anstieg mit dem Maximum der Änderung zur 3. und 5. min. Daran schloß sich eine langsame Änderung in negativer Richtung an,

wobei der 20 min-Wert jedoch in den meisten Fällen das Ausgangsniveau nicht wieder erreichte. Im einzelnen lassen sich die Änderungen wie folgt beschreiben: Die Herzfrequenz zeigte unmittelbar nach der Injektion von 1 mg/kg MAH einen Anstieg, der zur 5. min sein Maximum erreichte. Zur 10. min war schon wieder ein Abfall der Herzfrequenz zu verzeichnen. Der 20 min-Wert lag jedoch noch über dem Ausgangsniveau. Der Anstieg zur 1. min betrug 85,6 % ($P < 0,05$), zur 3. min 67,1 % ($P < 0,02$) und zur 5. min 111,2 % ($P < 0,01$). Die Zunahme von 50,4 % zur 10. min konnte statistisch nicht gesichert werden. 20 min nach Injektion von 1 mg/kg MAH war die Herzfrequenz mit einem Anstieg von 43,4 % ($P < 0,025$) noch erhöht. Der mittlere Aortendruck stieg sofort nach Injektion von 1 mg/kg MAH zur 1. min und weiterhin zur 3. min deutlich an, zwischen 3. und 5. min blieben die Werte ungefähr gleich. Danach erfolgte eine rückläufige Änderung. Zur 20. min lag der Wert noch 46,3 % über dem Ausgangsniveau ($P = 0,005$). Die prozentualen Änderungen, d.h. Anstiege innerhalb der ersten 10 min waren:

- zur 1. min um 65,7 % ($P < 0,005$),
- zur 3. min um 102,5 % ($P < 0,001$),
- zur 5. min um 100,2 % ($P < 0,001$) und
- zur 10. min um 80,0 % ($P < 0,001$).

Der LVEDP zeigte Zunahmen zur 1., 3. und 5. min. Anschließend waren keine Änderungen mehr nachzuweisen.

Die Anstiege betrugen:

- zur 1. min 64,4 % ($P < 0,05$),
- zur 3. min 135,6 % ($P < 0,01$) und
- zur 5. min 159,8 % ($P < 0,001$).

Das $dp/dt_{\max}$ änderte sich gleich nach Injektion von 1 mg/kg MAH und war auch zur 20. min noch deutlich erhöht. Zu den einzelnen Meßzeitpunkten traten folgende Steigerungen auf:

- zur 1. min von 79,4 % ($P < 0,005$),
- zur 3. min von 106,8 % ($P < 0,02$),
- zur 5. min von 90,5 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min von 106,0 % ($P < 0,001$) und
- zur 20. min von 73,5 % ($P < 0,01$).

Der Herzindex war zur 1. min um 42,1 % ($P < 0,02$) erhöht. Der Anstieg von TPR beschränkte sich auf die 3. und 5. min. Der TPR stieg zur 3. min um 88,7 % ($P < 0,05$) und zur 5. min um 72,2 % ($P < 0,02$).

Der PAP änderte sich unmittelbar zur 1. min. Die größten Anstiege waren zur 3. und 5. min nach Injektion der Substanz erreicht. Auch der 20 min-Wert lag noch über dem Ausgangsniveau. Im einzelnen kam es zu folgenden Zunahmen:

- zur 1. min um 76,9 % ($P < 0,005$),
- zur 3. min um 143,5 % ($P < 0,01$),
- zur 5. min um 150,3 % ($P < 0,01$),
- zur 10. min um 83,7 % ($P < 0,02$) und
- zur 20. min um 44,2 % ($P < 0,01$).

Die Abnahme des SVI war nur zur 5. min mit 64,0 % ($P < 0,05$) statistisch zu bestätigen. Der CVP blieb nach der Injektion von 1 mg/kg MAH über den gesamten 20-minütigen Meßzeitraum unverändert.

Nach Injektion von 2 mg/kg MAH änderten sich die eben beschriebenen Kreislaufparameter in vergleichbarer Weise. Die Effekte waren jedoch geringer ausgeprägt. Die Herzfrequenz stieg unmittelbar nach der Gabe von 2 mg/kg MAH zur 1. min um 34,7 % ($P < 0,005$). Anschließend blieben die Mittelwerte der Messungen bis einschließlich der 20. min erhöht. Statistisch ließ sich jedoch nur der Meßwert zur 1. min sichern. Der MAP erhöhte sich vorübergehend zur 3. und 5. min. Der Anstieg zur 3. min betrug 67,9 % ($P < 0,025$) und zur 5. min 64,5 % ($P < 0,025$). Der LVEDP zeigte von der 1. bis zur 10. min nach der Injektion von 2 mg/kg MAH erhöhte Werte. Am Ende des Versuchszeitraumes (20. min) war kein Anstieg von LVEDP mehr zu verzeichnen. Die prozentual zunehmenden Änderungen waren:

- zur 1. min von 69,3 % ($P < 0,05$),
- zur 3. min von 177,2 % ($P < 0,02$),
- zur 5. min von 157,0 % ($P < 0,02$) und
- zur 10. min von 108,8 % ($P < 0,025$).

Die Veränderungen des dp/dt_{max} zur positiven Seite konnten aufgrund starker Streuungen nicht statistisch belegt werden.

Der CI stieg zur 1. min um 33,5 % ($P < 0,005$). Die Mittelwerte blieben bis zum Ende des Meßzeitraumes im selben

Niveau. Sie waren nur noch zur 10. und 20. min statistisch nachweisbar. Die Erhöhung zur 10. min betrug 40,5 % ($P < 0,05$) und zur 20. min 40,6 % ($P < 0,05$). Der TPR wies keine statistisch zu sichernden Änderungen auf. Der PAP lag ausschließlich des 20 min-Wertes deutlich über dem Ausgangswert. Die Anstiege zu den jeweiligen Meßzeitpunkten waren:

- zur 1. min um 46,5 % ($P < 0,05$),
- zur 3. min um 105,7 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min um 119,7 % ($P < 0,05$) und
- zur 10. min um 72,0 % ($P < 0,05$).

Die Änderungen des CVP waren unbedeutend. Der SVI blieb über die gesamte Meßdauer im Bereich des Ausgangswertes.

Die Veränderungen der Koronardurchblutung (MBF), des koronaren Gefäßwiderstandes (CVR), der myokardialen Sauerstoffaufnahme ($\dot{M}VO_2$), der linksventrikulären Herzarbeit (EME), des enddiastolischen und endsystolischen Volumens im linken Ventrikel (EDV, ESV) sowie der Auswurf fraktion (EF) sind in den Abbildungen 19 und 20 graphisch dargestellt und einschließlich der arterio-koronarvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$) in den Tabellen 9 und 10 aufgeführt.

Das ESV stieg im Anschluß an die Injektion von 1 mg/kg MAH zur 1. min. Die Werte blieben bis einschließlich der 10. min erhöht. Zur 20. min lag das ESV wieder im Ausgangsbereich. Das bedeutet, es kam zu einem Anstieg von 16,5 % zur 1. min ($P < 0,05$), von 36,1 % ($P < 0,05$)

zur 3. min, von 32,6 % ($P < 0,02$) zur 5. min und von 21,9 % ($P < 0,01$) zur 10. min. Die EF sank entsprechend zur 1., 3. und 5. min. Die deutlichste Abnahme war zur 5. min mit 60,2 % ($P < 0,01$) erreicht. Zur 1. min verringerte sich die EF um 18,7 % ($P < 0,05$) und zur 3. min um 49,5 % ($P < 0,05$). Das EDV veränderte sich jedoch nicht. Die LVW steigerte sich unmittelbar nach Injektion von 1 mg/kg MAH, erreichte das Maximum der Änderung zur 5. min und lag auch zur 20. min noch über dem Ausgangsbereich. Die Änderungen als Anstiege verhielten sich wie folgt:

- zur 1. min um 128,3 % ($P < 0,001$),
- zur 3. min um 128,3 % ($P < 0,005$),
- zur 5. min um 148,5 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min um 122,1 % ($P < 0,005$) und
- zur 20. min um 101,3 % ($P < 0,005$).

Die $\dot{MVO}_2$ und die MBF zeigten einen vergleichbaren Verlauf. Beide Kreislaufgrößen hatten sich zur 1. min nach Injektion von 1 mg/kg MAH bereits mehr als verdoppelt und stiegen noch weiter bis zur 3. min an. Danach zeigten die Werte einen geringfügigen Abfall, lagen aber bis zur 20. min noch weit über dem Ausgangsbereich. Die Steigerungen zu den gewählten Meßzeitpunkten für die MBF betrugen:

- zur 1. min von 151,4 % ($P < 0,02$),
- zur 3. min von 192,6 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min von 174,1 % ($P < 0,05$),
- zur 10. min von 173,4 % ($P < 0,02$) und
- zur 20. min von 130,4 % ($P < 0,02$), ($n=5$).

Die $\dot{MVO}_2$ verhielt sich ähnlich, d.h. es kam zu Anstiegen in folgender Reihenfolge:

- zur 1. min um 105,6 % ($P < 0,001$),
- zur 3. min um 141,7 % ($P < 0,02$),
- zur 5. min um 134,7 % ($P < 0,02$),
- zur 10. min um 115,3 % ($P < 0,02$) und
- zur 20. min um 115,3 % ($P < 0,02$).

Eine Abnahme von CVR ließ sich statistisch nicht belegen. Der EME blieb ebenfalls über den gesamten Versuchszeitraum nach Injektion von 1 mg/kg MAH unverändert.

Nach Injektion von 2 mg/kg MAH beschränkte sich der Anstieg des ESV auf die 3. min (Anstieg um 58,8 %; $P < 0,025$) und die 5. min (Anstieg um 34,6 %; $P < 0,02$). Das EDV zeigte einen statistisch (mit $P < 0,05$) gesicherten Anstieg zur 5. min um 21,2 %. Die EF blieb im Bereich des Ausgangswertes. Eine deutliche Änderung erfuhr jedoch die LVW. Schon zur 1. min war ein Anstieg um 74,3 % ($P < 0,05$) zu verzeichnen. Zu den weiteren Meßzeitpunkten waren die Meßwerte wie folgt erhöht:

- zur 3. min um 150,2 % ($P < 0,05$),
- zur 5. min um 137,3 % ($P < 0,05$),
- zur 10. min um 116,7 % ($P < 0,05$) und
- zur 20. min um 83,2 % ($P < 0,05$).

Die MBF und $\dot{MVO}_2$ zeigten nur vorübergehend eine Änderung in positiver Richtung. Bei der MBF erstreckte

sich der Anstieg über die 1., 3. und 5. min. Die einzelnen Zunahmen betrugen:

zur 1. min 64,0 % ($P < 0,05$),

zur 3. min 103,8 % ($P < 0,02$) und

zur 5. min 109,2 % ($P < 0,05$).

Die $\dot{M}O_2$ war zur 1. und 3. min erhöht, zur 1. min um 53,5 % ($P < 0,05$) und zur 3. min um 80,2 % ($P < 0,025$). Der Verlauf des koronaren Gefäßwiderstandes zeigte fallende Tendenz, die sich statistisch nicht bestätigen ließ. Der Wirkungsgrad der Herzarbeit zeigte Schwankungen im Rahmen des Kontrollwertes.

4. Diskussion

4.1. Die allgemeine Bedeutung der analeptischen Therapie

Die Analeptika sind 1960 durch Fritz HAHN (29) einer umfassenden Studie unterzogen worden. Auch heute bezieht man sich bei der Definition dieser Stoffklasse auf die von diesem Autor gewählte Formulierung:

"The term ,analeptic' usually refers to a drug able to restore depressed medullary and other functions of the central nervous system. It includes not only substances which act by primary excitation of the CNS, but also substances which act by competition with depressants, or by opposing metabolic or circulatory disturbances in the CNS. From a pharmacological standpoint it is advisable to restrict the term analeptic to substances which stimulate the normal as well as depressed CNS, presumably by the same elementary mechanism."

Grundlage für die Entwicklung der Analeptika war die theoretische Überlegung der Therapie von medikamenteninduzierter Depression des ZNS durch entgegengesetzt wirkende spezifisch stimulierende Pharmaka. Historische Bedeutung als Stimulantien haben Kampferöl, Hexeton, Coffein und Picrotoxin, deren Effektivität jedoch begrenzt war.

Die modernen Analeptika hatten ihren Ausgangspunkt Ende der zwanziger, Anfang der dreißiger Jahre. Dieser stand im Zusammenhang mit einem Aufschwung der Pharmakologie und der gleichzeitigen Zunahme von Unfällen und Selbstmorden, die aus einer drogen-induzierten Depression des ZNS resultierten.

Mit der Entdeckung des Nikethamid (1931) schien ein Wahltherapeutikum zur Behandlung der Barbituratintoxikationen gefunden zu sein. Diesem Pharmakon schlossen sich viele weitere an, die jeweils zunächst als spezifisches Therapeutikum galten. So begann die bis heute andauernde Serie der Entwicklung immer neuer, vermeintlich spezifischer Antidote, die aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen und fehlender Spezifität bald darauf wieder verworfen wurden (4, 42, 66, 67).

Die analeptische Therapie war stets sehr umstritten und die Frage, ob es für sie einen berechtigten Platz in der klinischen Medizin gibt, ist kaum eindeutig beantwortet worden. Der Enthusiasmus bei der Anwendung der ersten Analeptika als sogenannte Weckmittel nach Drogenintoxikation und zur Verkürzung der postanästhetischen Restitution resultierte u.a. aus einigen erfolgreichen, aber nicht bestätigten Studien. Mit dem kritiklosen Gebrauch kam es auch bald zu häufigem Auftreten von gefährlichen Nebeneffekten, vorwiegend Konvulsionen, Hyperthermie und Erbrechen, so daß mehr und mehr Mediziner die analeptische Therapie verließen. Offensive Kritik übte 1950 der Däne Eric NILSSON, zi-

tiert nach MARK (42), der der analeptischen Therapie seine Thesen einer physiologisch unterstützenden Therapie entgegensetzte. NILSSON konnte mit dieser Methode einen deutlichen Rückgang der Mortalität verzeichnen. Seither hat das Prinzip der Präferenz intensivmedizinischer Methoden stark an Bedeutung gewonnen. Dennoch ist die Suche nach einem spezifischen Analeptikum nie gänzlich aufgegeben worden. HAHN (29) betonte in seiner Übersicht besonders die verschiedene pharmakologische Struktur der Analeptika, d.h. die Inhomogenität dieser Stoffklasse und die daraus resultierende Notwendigkeit einer sorgsamten Differenzierung ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen. Er kritisierte aber die vollständige Ablehnung der Analeptika aus pharmakologischer Sicht und räumte einigen Substanzen einen Platz in der klinischen Medizin ein. Besonders bezog er sich auf die Anwendung von Analeptika wie Pentylenetetrazol, Picrotoxin und Bemegrid bei Therapie der ZNS-Depression durch Anästhetika, insbesondere langwirksamer Barbiturate. Die Begründung dafür war eine mögliche reziproke antagonisierende Wirkung von Analeptika und Anästhetika, die er auf z.T. gleiche Angriffspunkte dieser Stoffe zurückführte. Die Ausnutzung dieses Wirkungsprinzips wurde jedoch nur empfohlen bei Zuständen von schwerer Depression des ZNS. Hierbei konnten die erforderlichen hohen Dosen mit geringerer Gefahr von toxischen Nebeneffekten wie Konvulsionen gegeben werden.

Sieben Jahre später stellten sich MARK et al. (42) erneut die Frage, ob die Anwendung der Analeptika in der klinischen Medizin Berechtigung findet. Aufbauend auf die Erfahrungen der skandinavischen Schule unter NILSSON schlossen sie, daß u.a. bei der Behandlung der Barbituratvergiftung der zwar unspektakulären, aber erfolgreicheren Intensivtherapie der Vorrang gegeben werden sollte. Dennoch wiesen sie wieder auf eine Ausnahme, das Methylphenidate, hin, mit welchem man klinisch verwertbare Ergebnisse erzielt hatte. Der zweite große Anwendungsbereich der Analeptika war der Gebrauch als Atemstimulans bei akuter Dekompensation von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Zur Behandlung dieses Krankheitsbildes standen sich immer wieder die medikamentöse und die Beatmungstherapie rivalisierend gegenüber. Der Vorteil der analeptischen Behandlungsform wurde darin gesehen, daß sie den wesentlichen pathophysiologischen Faktoren, Azidose und Hyperkapnie, entgegenwirkte ohne die Gefahren zu beinhalten, die mit Intubation, Tracheotomie und der maschinellen Beatmung verbunden sind (67). Die Therapie mit Analeptika erwies sich als besonders wertvoll bei wiederholten stationären Aufnahmen von Patienten mit akuter Dekompensation chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen und bei alten Patienten, deren Entwöhnung vom Respirator besonders schwierig ist. Es kam jedoch in verschiedenen Fällen zu unerwünschten zusätzlichen Anstiegen der CO_2 -Spannung sowie des Sauer-

stoffbedarfes, was in unmittelbaren Zusammenhang mit einer gesteigerten Atemmuskulararbeit gebracht wurde. Bemerkenswert war auch die Beobachtung, daß z.T. Patienten mit besonders hohen $p\text{CO}_2$ -Werten am wenigsten auf die Stimulantientherapie reagierten (4). Der Anstieg des O_2 -Verbrauches unter analeptischer Therapie erwies sich bei hypoxischen Zuständen als zusätzlich gefährdender Faktor. Außerdem barg die medikamentöse Therapie der akuten Ateminsuffizienz die Gefahr von Höhen und Tiefen im O_2 -Angebot, da der Effekt der respiratorischen Stimulation nur kurz ist.

BADER und BADER (3) faßten die drei wesentlich limitierenden Faktoren für den Gebrauch der Atemanaleptika wie folgt zusammen:

- 1) Der Atemstimulus durch die Analeptika erhöht die Atemarbeit.
- 2) Trotz Verbesserung der arteriellen Blutgase kann es zur Gewebshypoxie kommen, weil der O_2 -Verbrauch stark ansteigt.
- 3) Die Atemstimulation kann kaum eine Verbesserung eines gestörten Ventilations-Perfusionsverhältnisses hervorrufen.

Sie schlußfolgerten, daß sich die Verwendung der Stimulantien-Therapie auf seltene Situationen beschränkt, in denen ein Atemanaleptikum helfen kann, eine CO_2 -Akkumulation bei Patienten mit 100 % Sauerstofftherapie zu verhindern. Auch BICKERMANN und CHUSID (4) erwähnten als einzige Indikation für den Gebrauch der

Atemanaleptika die akute Ateminsuffizienz bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen durch den unüberlegten Gebrauch von Sauerstoff oder Hypnotika.

Trotz der starken Kritik an den Analeptika blieb deren Anwendung nicht auf die erwähnten klinischen Situationen beschränkt. WANG und WARD (66) haben in einer umfassenden Studie über die neueren Analeptika auf das breite Anwendungsspektrum verwiesen. Die Auseinandersetzung mit der analeptischen Therapie basierte auf vielen Literaturstudien des Zeitraumes 1960 - 1975. Sie erwähnten u.a. die Anwendung bei der neonatalen Wiederbelebung, im Rahmen der Neuroleptanalgesie, der Therapie des hypovolämischen Schocks und sogar als Hilfsmittel zum Gedächtniserwerb. Als Ergebnis dieser Übersicht resultierte eine deutliche Warnung vor dem Gebrauch der Analeptika. Die dargestellten Risiken für den klinischen Gebrauch waren erneut die möglichen Konvulsionen sowie der ansteigende Sauerstoffverbrauch aufgrund einer gesteigerten neuromuskulären Aktivität. Weiterhin ergaben sich vielfältige kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Funktionen sowie Blasenentleerungsstörungen, die in ihrem Auftreten und ihrem Ausprägungsgrad von Pharmakon zu Pharmakon differierten.

Die bisherigen pharmakologischen Studien über die Analeptika bezogen sich vorwiegend auf ihre atemstimulierenden Eigenschaften, insbesondere bei Intoxikationen durch Sedativa und Hypnotika. Gemeinsam mit der unspezifischen zentralen Stimulation war ihre Weckwirkung interessant. Andere Untersuchungen galten der Bestimmung der Verhältnisse von Konvulsions- und Letaldosis sowie von respiratorisch stimulierender und Krampfdosis. Sie dienten somit überwiegend der Bestimmung der therapeutischen Breite der Analeptika. Kreislaufmessungen waren meist Begleituntersuchungen bei den eben erwähnten Studien und bezogen sich nur auf einfachere Parameter wie Druck- und Frequenzverhalten. Im Zusammenhang mit der Erörterung der Angriffspunkte verschiedener Analeptika hat HAHN (25, 26, 27, 28) Blutdruckmessungen durchgeführt und auf die Vielgestaltigkeit der Ergebnisse hingewiesen. Blutdrucksteigerungen wurden von TAUBERGER (62, 63) auf eine Zunahme der zentralen Sympathikusaktivität, Blutdruckabfälle auf eine primär zentralvenöse vagusaktivierende Wirkungskomponente sowie periphere kreislaufdepressive Wirkungen zurückgeführt. Die Bedeutung dieser einzelnen Mechanismen konnte von Analeptikum zu Analeptikum differieren, wobei die vaguserregende Wirkung bei den vorwiegend medullär angreifenden Analeptika im Gegensatz zu denen, die in höheren Abschnitten des ZNS angreifen, überwog.

Klinische Bedeutung hatten in den letzten Jahren nur noch wenige Substanzen, wie z.B. Nikethamid, Prethcamid, Pentylenetetrazol, Bemegrid, Ethamivan, Lobelin, Fominoben, Amiphenazol, Methamphetamin und im besonderen Doxapram. Der Vorteil von Doxapram besteht darin, daß die Atemanregung vorwiegend über eine Stimulation der peripheren Chemorezeptoren erfolgt und daß es über eine relativ hohe Sicherheitsbreite verfügt. Neben der Wirkung auf die Atmung besteht wie bei vielen anderen Analeptika ein kreislaufstimulierender Effekt. BRÜCKNER et al. (10) haben diese Eigenschaft unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Koronardurchblutung genau beschrieben.

In dieser Arbeit wurden Lobelin, Amiphenazol, Fominoben und Methamphetamin unter dem selben Gesichtspunkt untersucht. Die dabei gewonnenen umfangreichen Ergebnisse zum Kreislaufverhalten dieser Substanzen wurden bei der Besprechung der Einzelsubstanzen ausführlich diskutiert.

4.2. Die spezielle Bedeutung und Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1. Lobelin-hydrochlorid (LH)

LH ist eines der verschiedenen Alkaloide aus dem Lobelienkraut (*Lobelia inflata*). Zubereitungen dieser Pflanze hatten historische Bedeutung als Expektorans und Asthmamittel. Die Wirkung von Lobelin ist mit der

von Nicotin vergleichbar, wobei die atemanregende Wirkung wesentlich deutlicher ausgeprägt ist und die ganglienstimulierenden Effekte mehr in den Hintergrund treten. Die Atemstimulation erfolgt reflektorisch, d.h. über die peripheren Chemorezeptoren im Aorten- und Karotisgebiet. Erst in hohen toxischen Dosen kommt es zur direkten zentralen Stimulation des Atemzentrums. Der Einfluß auf die Atmung ist jedoch unsicher (30). AVIADO (2) erwähnt in diesem Zusammenhang die Möglichkeit einer herabgesetzten Sensibilität der peripheren Chemorezeptoren für Lobelin bei Apnoe. Er weist außerdem auf Studien hin, die zusätzlich pulmonale Rezeptoren in der Wand der Pulmonalarterienaufzweigung postulieren. LOESCHKE und KOEPCHEN (41) beobachteten im Tierversuch bei Injektion der Substanz in den Liquor cerebrospinalis überwiegend eine mehr oder weniger deutliche Atmungshemmung, die in höherer Dosis zum Atemstillstand führte.

LH hat als Hilfsmittel zur Bestimmung der Kreislaufzeit in der Diagnostik von Herz- und Lungenerkrankungen Verwendung gefunden (16, 17). Die Basis für diese Methode war die Beobachtung, daß bei i.v. Injektion von LH nach einem meßbaren Intervall ein kurzer Atemstillstand von einem Hustenstoß gefolgt auftrat. Die leicht zu bestimmende Zeit von der i.v. Gabe bis zum Auftreten des Hustenstoßes wurde als Lobelinzeit definiert. Nach AVIADO (2) wird die Verwendung von Lobelin als Atemanaleptikum bei einigen Patienten durch

die begleitende Apnoe sowie Erbrechen, Bradykardie und Hypotension begrenzt. Im Gegensatz dazu beschreiben BRAUN und STERN (6) systemische Hypertension mit simultanem Anstieg des Druckes in der Pulmonalarterie. Aufgrund der Gleichzeitigkeit der Reaktion im pulmonalen und systemischen Kreislauf wurde auch für das Verhalten des Pulmonalarteriendruckes eine Stimulation der Chemorezeptoren im Aorten- und Karotisgebiet als ursächlich angesehen. Die Größe und Schnelle der Antwort auf die injizierte Substanz waren abhängig vom Injektionsort, d.h. von der Distanz zu den Chemorezeptoren und somit von der Konzentration, die nach einer bestimmten Kreislaufpassage die Rezeptoren erreichte. Die Denervierung der Aorten- und Karotiskörperchen konnte die Reaktionen in beiden Teilkreisläufen vermindern oder sogar aufheben. KORCZYŃ et al. (37) teilten die kardiovaskulären Wirkungen in sympathische und parasympathische Reaktionen ein. Sie beobachteten eine Bradyarrhythmie begleitet von einem Anstieg, seltener einen Abfall des systemischen Druckes und einer Zunahme des Pulmonalarteriendruckes. Die erzeugte Bradyarrhythmie ließ sich durch Vagotomie bzw. Atropingabe aufheben. Die Druckanstiege im systemischen und im Lungenkreislauf waren durch adrenerge -Blockade deutlich verringert. Sowohl die sympathischen als auch die parasympathischen Effekte verschwanden bei Versuchen am narkotisierten Tier. Nach HAUSCHILD (30) führten kleinste Lobelindosen bei Hund

und Katze zu einem leichten Blutdruckabfall, während größere Dosen den Blutdruck erheblich steigern. Im Rahmen von Untersuchungen des Einflusses einiger Pharmaka auf verschiedene Kreislaufgebiete (35) bewirkte Lobelin eine Konstriktion des koronaren, renalen, intestinalen und femoralen Gefäßbettes bei Ratten. Hunde zeigten nur eine Konstriktion im Nierenkreislauf. Geringe Dosen von Lobelin verursachten am isolierten blutdurchströmten Rattenherz einen Abfall des Perfusionsdruckes ohne begleitende kardiale Effekte. Höhere Dosen zeigten negativ chronotrope und positiv inotrope Effekte, denen eine initiale negativ inotrope Wirkung vorausging. Bei diesen Dosen wurde eine anfängliche Abnahme des Perfusionsdruckes mit nachfolgendem längeren Anstieg beobachtet.

Die Resultate unserer Untersuchungen ergaben folgendes Kreislaufverhalten von Lobelin-hydrochlorid: LH zeigte mit Erhöhung der Dosis von 0,05 mg/kg über 0,1 mg/kg auf 0,2 mg/kg eine auffällige Steigerung der Kreislaufeffekte. Die deutlichste Reaktion trat im allgemeinen zur 1. min auf, konnte aber in verschiedenen Fällen aufgrund z.T. enormer Streuungen nicht verifiziert werden.

Nach der Injektion von 0,05 mg/kg LH ließen sich kurzfristige Anstiege von CVP und LVEDP nachweisen. Die Wirkung läßt sich durch eine Tonussteigerung im venösen System und ein damit verbundenes erhöhtes venöses

Angebot erklären. Die Myokarddurchblutung blieb nach 0,05 mg/kg LH noch unbeeinflusst.

Nach Erhöhung der Dosis auf 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg LH zeigten sich starke Zunahmen der Herzfrequenz und des MAP verbunden mit einer parallel verlaufenden Änderung des Herzindex, so daß der Schlagvolumenindex nur im Rahmen des Ausgangswertes schwankte. Bei diesen Dosierungen kam es auch weiterhin zu auffallenden Anstiegen von LVEDP zur 1. min, die jedoch sehr stark streuten und deshalb der statistischen Prüfung nicht standhalten konnten. Die Zunahmen betrugen im Einzelfall nach 0,1 mg/kg LH 40 mm Hg, nach 0,2 mg/kg LH sogar das Doppelte dieses Wertes. Daher dürfte auch der Anstieg des Pulmonalarteriendruckes, der bei 0,2 mg/kg LH signifikant war, vorwiegend auf die Widerspiegelung der enddiastolischen Druckwerte im linken Ventrikel und nicht auf eine Vasokonstriktion im Pulmonalkreislauf zurückzuführen sein. Erhöhungen des LVEDP können sowohl Veränderungen des Preloads im Sinne eines gesteigerten venösen Rückstromes als auch eine temporäre Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels bedeuten. Nach 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg LH kam es jedoch zu vorübergehenden Anstiegen von dp/dt_{max} . Bei der Interpretation der Erhöhung von dp/dt_{max} sollte allerdings davon ausgegangen werden, daß der Inotropieparameter durch Änderungen von Pre- und Afterload und der Herzfrequenz beeinflusst wird. Der dp/dt_{max} -Anstieg entspricht also nicht absolut einer Zunahme der Kontraktilität nach LH.

Die erhöhte Druck-Volumenarbeit äußerte sich in kurzfristigen Steigerungen von LVW, die ebenfalls mit einer Erhöhung der Wandspannung im linken Ventrikel einhergehen.

Herzfrequenz, Kontraktilität und myokardiale Wandspannung sind die drei Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Ein Anstieg der Größen bewirkt einen erhöhten Sauerstoffbedarf. Dieser kann aufgrund der schon in Ruhe bestehenden hohen Sauerstoffextraktion des Herzmuskels nur durch eine maximale Zunahme der Herzdurchblutung abgedeckt werden. Sie erfolgt durch metabolisch bedingte Vasodilatation. Die Anpassungsbreite der Myokarddurchblutung entspricht der Koronarreserve. Die Steigerungen von $\dot{MVO}_2$ und MBF nach LH sind also überwiegend Folge der Veränderungen von Herzfrequenz, LVEDP und Kontraktilität. Die kurzfristige Abnahme der $AVDO_{2cor}$ nach 0,2 mg/kg LH spricht für eine begrenzte zusätzliche koronardilatatorische Wirkung der Substanz. Die Änderungen der genannten Kreislaufgrößen führten zu keiner Veränderung des Wirkungsgrades der Herzarbeit.

4.2.2. Amiphenazol-hydrochlorid (APH)

APH gehört zur Klasse der Thiazole. Seine chemische Struktur ist 2,4 Diamino-5-phenyl-thiazol-hydrochlorid. Das Pharmakon wurde vorwiegend zur Therapie von schweren Morphinüberdosierungen und in Kombination mit Be-

megrid zur Behandlung von Barbiturat-induzierter Depression verwendet. Der offensichtliche Vorteil gegenüber den bislang genutzten Opiatantagonisten bestand darin, daß APH zu keiner Aufhebung der durch Morphin oder andere stark wirksame Analgetika bewirkten Analgesie führte. Es konnte sogar ein eigener leichter jedoch temporärer analgetischer Effekt von APH bei Mäusen demonstriert werden (66). HÜGIN (34) beschrieb die Möglichkeit einer intensiven Schmerzbekämpfung durch kombinierte Verabreichung von APH und Morphin. Diese erwies sich als besonders wertvoll bei der Behandlung von malignen Tumoren sowie bei der Therapie von starken postoperativen Schmerzzuständen. Zusätzlich wurde mit APH nicht nur die atemdepressive Wirkung der Opiate aufgehoben, sondern auch die allgemeine Dämpfung, Übelkeit, Neigung zu Erbrechen und Obstipation. Die genannte Kombinationstherapie wurde auch für die Unfallchirurgie beschrieben (20). Spezielle Anwendungsgebiete waren die Schmerzausschaltung bei der Schockbekämpfung, bei Trümmerfrakturen, nach ausgedehnten Knochenoperationen, bei Gangrän an den Extremitäten und bei Schmerzen im Bereich des Thorax, gleichgültig welcher Ursache.

APH hat einen variablen und unsicheren Effekt auf die Atmung (66). Es konnte einen Anstieg des Atemminutenvolumens sowie des in- und expiratorischen Atemvolumens und eine Abnahme der Atemfrequenz bewirken, die jedoch weniger deutlich war. LITTLE (40) beobachtete zudem bei einigen Fällen von respiratorischer Insuffizienz mit

hochgradiger CO_2 -Retention eine Herabsetzung der CO_2 -Spannung. OECHSLIN (45) bestätigte diese Ergebnisse später bei einigen Fällen von chronischer asthmoider Bronchitis. APH wurde als Zusatztherapeutikum empfohlen, da es die klassische Behandlung des Krankheitsbildes nicht ersetzen konnte. Weiterführende Untersuchungen (43, 44) an Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen stellten erneut die atemstimulierende Wirkung von APH dar. So hat man APH in vielen Fällen von dekompensierter Ateminsuffizienz wie beim diffusen oder zystischen Lungenemphysem und der Lungenfibrose - vorwiegend restriktiven Verteilungsstörungen - empfohlen. Die Behandlung von obstruktiven Bronchitiden mit APH wurde zurückhaltender bewertet und auf die Gefahr der frustranen Atmung hingewiesen. Die Gabe von APH im Zusammenhang mit der dosierten Sauerstoffzufuhr beim Emphysematiker vom zyanotisch-bronchialen Typ war in einigen Fällen wirksam (24). Sie erforderte jedoch neben der pflegerischen Betreuung ständige ärztliche Überwachung. Auch BIEBER (5) legte besonderes Augenmerk auf die Behandlung der respiratorischen Globalinsuffizienz aus primär pulmonaler Ursache mit APH als Zusatztherapeutikum. Der Nachweis der Wirkung von APH gelang im Sinne einer Verzögerung der sauerstoffbedingten Atemdepression bei kombinierter Amiphenazol-Sauerstofftherapie durch Senkung des pCO_2 und einem statistisch auffällig höheren pO_2 -Anstieg als unter gleicher Sauerstoffapplikation ohne APH. Aufgrund der atemstimulierenden und

gleichzeitig analgetischen Wirkung von APH wurde es anstelle von Lorfan und Naloxon bei der Neuroleptanalgesie verwendet (46). Im Rahmen einer zur Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri entwickelten speziellen Methode der Neuroleptanalgesie konnte APH in einigen Fällen leichter Atemdepression hilfreich sein (13). Es gibt Erfahrungen mit APH nach Bronchoskopie bei Patienten mit Asthma bronchiale (56). In einem Fall von Valiumvergiftung führte APH zu einer raschen Normalisierung der Atmung und des Allgemeinbefindens (33). Unterschiedliche Auffassungen herrschen über die Suchtentwicklung nach APH (66). APH wurde in den zitierten Studien als nebenwirkungsarmes Pharmakon beschrieben. Die einzigen beobachteten toxischen Manifestationen waren Übelkeit, Erbrechen und Hautbrennen, besonders im Gesicht. Bei hoher Dosierung wurden jedoch im Tierversuch Konvulsionen beobachtet, die dem Tod der Tiere vorausgingen. APH kann enzymatisch in 2,4-Dihydroxy-5-phenyl-thiazol umgewandelt werden. Dieses Stoffwechselprodukt antagonisiert u.a. die atemungsstimulierenden Eigenschaften seiner Ursprungssubstanz. Aus diesen Gründen haben WANG und WARD (66) das Pharmakon abgelehnt und als einzigen Verwendungszweck die Barbituratintoxikationen zugelassen.

Darstellungen von kardiovaskulären Nebenwirkungen fehlen fast völlig. WANG und WARD (66) beschreiben einen leichten aber definitiven hypotensiven Effekt. HÜGIN (34) erwähnte im Gegensatz dazu mögliche Blutdruck-

steigerungen. Die Basisinformation des Herstellers (Nicholas GmbH, 6231 Sulzbach) enthält einen Hinweis auf gelegentliche Tachykardien.

APH bewirkte bei unseren Untersuchungen vergleichbare Blutdruckanstiege im großen und im kleinen Kreislauf, die durch Erhöhung der Dosis keine wesentliche quantitative Veränderung mehr erfuhren, sondern z.T. nur ihr Wirkungsmaximum anstelle zur 5. min schon zur 3. min zeigten. Der Anstieg des $\text{PA}\ddot{\text{P}}$ nach 2 und 4 mg/kg APH kann als Folge der LVEDP-Zunahmen interpretiert werden. Die erst nach 4 mg/kg APH erhöhte Herzfrequenz ohne Änderung des Herzindex führte zur Abnahme des Schlagvolumenindex. Die ebenfalls nach 4 mg/kg APH nachweisbare Zunahme des CVP weist auf eine Steigerung des Preload hin. Der LVEDP-Anstieg kann u.a. als Folge dieser Preloadänderung gewertet werden. Der Kontraktilitätsparameter $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ änderte sich nicht. Da insbesondere nach 4 mg/kg APH gleichzeitig Zunahmen von HR, Pre- und Afterload nachweisbar waren, kann jedoch auf eine geringgradige negative Inotropie geschlossen werden. Die Anstiege des endsystolischen Ventrikelvolumens, die nach 4 mg/kg APH mit Abnahmen der Auswurfraction verbunden waren, sprechen ebenfalls eher für eine negativ inotrope Wirkung von APH. Die relativ geringgradigen Änderungen von Herzfrequenz und myokardialer Wandspannung nach APH bedingen bereits Erhöhungen des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Die leichte Vergrößerung der arteriokoronarvenösen Sauerstoffgehaltsdiffe-

renz, die nach 4 mg/kg während des gesamten Versuchsablaufs nachweisbar war, spricht für ein koronarkonstriktives Moment nach APH. Der fehlende Abfall von CVR könnte mit diesem Mechanismus in Zusammenhang gebracht werden. Setzt man die geleistete Druck-Volumenarbeit des Herzens in Beziehung zum gemessenen myokardialen Sauerstoffverbrauch, so sind Aussagen über den Wirkungsgrad der Herzarbeit möglich. Die angedeuteten Zunahmen der LVW ließen sich statistisch nicht sichern. Es kam auch zu keiner Änderung des Wirkungsgrades der Herzarbeit.

4.2.3. Fominoben-hydrochlorid (FH)

Auf der Suche nach einem effektiven Pharmakon zur Therapie des Hauptsymptoms Husten bei zahlreichen bronchopulmonalen Erkrankungen erwies sich das Benzylamin 3'-chlor-2'- [N-methyl-N- [(morpholino-carbonyl) methyl] aminomethyl] benzanilid-hydrochlorid als wirksam (38). Es handelt sich um ein ungewöhnliches Antitussivum, weil es gleichzeitig analeptische Eigenschaften besitzt (66). Antitussive und atemanaleptische Wirkung sind artspezifisch, was POSCHMANN und ENGELHORN (47) bei Untersuchungen an Ratten, Katzen und Hunden dargestellt haben. Die Ursache der Atmungsanregung wurde auf eine Erregung von Chemorezeptoren im Carotissinus und von zentralrespiratorischen Strukturen zurückgeführt. Ein zerebraler Effekt ließ sich durch EEG-Versuche nachweisen, die beim wachen Kaninchen eine Vermehrung

der Arousalstadien in Cortex, Hippocampus und Thalamus aufwiesen. Die Substanz wirkte entgegen den Vermutungen weder broncholytisch noch sekretolytisch. Toxizitätsversuche ergaben den Nachweis geringer Giftigkeit. Es kam zu histologischen Leberveränderungen, die einer vermehrten metabolischen Belastung durch FH, aber nicht einer echten toxikologischen Schädigung entsprachen (49). Diese Feststellung wurde durch Ergebnisse beim Menschen bestätigt (50). FH zeigte bei oraler und intravenöser Applikation einen optimalen antitussiven Effekt am Menschen. Die Auswirkung auf die Atemfunktion stellte sich als Zunahme der Atemfrequenz und einen eher regulierenden Einfluß auf das Atemzugvolumen dar. Beides war jedoch statistisch nicht nachweisbar. Die Senkung des endobronchialen Strömungswiderstandes konnte statistisch gesichert werden. Ein zusätzlich positiver Effekt war die Verbesserung der Blutgase im Sinne einer Erhöhung des arteriellen Sauerstoffdruckes, so daß FH bevorzugt zur Behandlung dyspnoischer Zustände bei bronchopulmonalen Erkrankungen mit Husten als Begleitsymptom empfohlen werden konnte (57, 65). Die bei obstruktiven Ventilationsstörungen und pulmonaler Hypertonie veränderte Blutverteilung in der Lunge im Sinne einer Kranialisierung im computer-szintigraphischen Nachweis konnte durch Gabe von FH rückgängig gemacht werden (52). In einer weiterführenden Studie (53) registrierte man auch für die Ventilation eine Zunahme in den basalen Lungenfeldern. Die

Ergebnisse wurden so interpretiert, daß die Zunahme der Ventilation in den basalen Lungenabschnitten eine gesteigerte Perfusion dieser Region zur Folge hatte. Dieser Mechanismus scheint für die Verbesserung der Blutgaspartialdrucke bei einer großen Zahl von Patienten verantwortlich zu sein. Die Ökonomisierung der Belüftungs-Durchblutungsverhältnisse der Lunge zeigte sich insbesondere bei alten lungenfunktions-eingeschränkten Patienten (22). Aufgrund der dargestellten Eigenschaften fand FH Anwendung in der Intensivmedizin, besonders bei Beatmungspatienten, die schon längere Zeit am Respirator angeschlossen waren. Hier galt es als wirksames Adjuvans zur Unterstützung der veränderten Durchblutungsverhältnisse unter Beatmung. Eine weitere Indikation war die postoperative Phase bei alten Patienten, die in Neuroleptanalgesie lungenoperiert wurden. FH half, den gesunkenen Sauerstoffpartialdruck wieder auf Normwerte anzuheben (23). Es ergab sich somit die Möglichkeit, das Narkose- bzw. Operationsrisiko herabzusetzen (1, 65). Eine deutliche Besserung der ventilatorischen Lungenfunktion sowie eine Normalisierungstendenz der primär niedrigen arteriellen Sauerstoffwerte durch Behandlung mit FH resultierte auch bei Patienten mit Ventilationsstörungen infolge kardio-pulmonaler Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Cor pulmonale (51).

Folgende Kreislaufstudien lagen bisher über FH vor: An Katzen wirkte FH dosisabhängig zunächst für wenige Sekunden blutdrucksenkend und anschließend für einige

Minuten blutdrucksteigernd. Die Blutdrucksteigerung war stärker als die Blutdrucksenkung. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel $dp/dt_{\max}$ nahm auch dosisabhängig zu. Der Zunahme ging in der Mehrzahl der Fälle eine kurzdauernde Abnahme der Kontraktilität voraus. Auch die Herzfrequenz steigerte sich, wobei die Dosisabhängigkeit weniger deutlich war. In einem geringen Prozentsatz der Fälle folgte der Steigerung eine schwächere Frequenzabnahme. Die Wirkungen von FH auf Kontraktilität und Frequenz waren als β -mimetisch aufzufassen. Die Änderung der Blutdruckreaktion nach α -Blockade wies auf einen zusätzlichen peripheren α -mimetischen Effekt hin. Bei Hunden zeigte sich weder auf Blutdruck noch Herzfrequenz ein einheitlicher Einfluß der Substanz (47). Beim Menschen wurde im Rahmen eines mehrwöchigen Versuches eine langfristige Abnahme der Pulsfrequenz beobachtet (57). Der Blutdruck blieb unverändert. Der Cardiac index und das Schlagvolumen stiegen geringfügig an. Der Pulmonalarterien-Mitteldruck sowie der Lungengefäßwiderstand wurden im unterschiedlichen Ausmaß gesenkt. Es wurde auf die statistisch gesicherte Korrelation im Verhalten zwischen Pulmonalarterienmitteldruck und Lungengefäßwiderstand verwiesen. Untersuchungen zur Beeinflussung der Koronardurchblutung fehlen.

In unserer Studie wurden folgende Kreislaufveränderungen durch FH beobachtet:

Die Versuchstiere zeigten erst nach der Verwendung

einer Dosis von 2 mg/kg FH deutliche Kreislaufreaktionen. Die Änderung der Kreislaufparameter erfolgte im Sinne einer Sofortreaktion, d.h. sie erreichte ihr Maximum zur 1. min nach Injektion der Substanz und klang dann langsam wieder ab. Die mittelgradigen Anstiege von HR und MAP standen aufgrund fehlender Änderungen des Herzindex im Zusammenhang mit einer Abnahme des Schlagvolumenindex. Der LVEDP zeigte schon bei den beiden niedrigen Dosen leichte Anstiege. Auffällig war ein bei der Dosierung von 1 mg/kg auftretender Abfall des Kontraktilitätsparameters, der sich bei Dosiserhöhung nicht wiederholte. Dieses Phänomen läßt sich erklären, wenn man davon ausgeht, daß eine leichte negative Inotropie durch Anstiege von HR, LVEDP, EDV und MAP, die bei der höheren Dosis zunehmen, kasschiert werden kann. Die Vergrößerung der systolischen Restblutmenge unter 2 mg/kg FH bei gleichzeitiger Abnahme der EF kann mit einer geringeren Auswurfleistung des Ventrikels im Zusammenhang stehen. Die erhöhte myokardiale Wandspannung kann rückwirkend zu Zunahmen des Pulmonalarterienmitteldruckes geführt haben. Aufgrund der angestiegenen Kreislaufbelastung, insbesondere durch Steigerung von Herzfrequenz und LVEDP, resultierten Erhöhungen des myokardialen Sauerstoffbedarfes und damit Steigerungen der Myokarddurchblutung als Folge einer Abnahme des koronarvenösen Widerstandes. Die unveränderte $AVDO_{2cor}$ weist darauf hin, daß der Anstieg der Myokarddurchblutung allein metabolisch

verursacht war. Die Relation zwischen Sauerstoffbedarf des Herzens und geleisteter Arbeit verschlechterte sich. Das Myokard brauchte relativ mehr Sauerstoff pro Einheit Herzarbeit. Daher kam es nach 2 mg/kg FH zu einer Abnahme des Wirkungsgrades der Herzarbeit.

4.2.4. Methamphetamin-hydrochlorid (MAH)

Wenn auch die Amphetamine in der Neueinteilung der Analeptika durch WANG und WARD (66) nicht enthalten sind, so haben sie doch ihren historischen Platz bei der ursprünglichen Betrachtung der analeptischen Pharmaka durch Fritz HAHN (29). Der besondere Unterschied zu den sogenannten konvulsiven Analeptika besteht darin, daß die Amphetamine psychomotorisch stimulierende und periphere sympathomimetische Wirkungen haben. Amphetamine sind indirekt wirkende Sympathomimetika mit einer zusätzlichen direkten α - und β -adrenergen Wirkungskomponente (12, 21, 30). MAH ist das N-methyl-Derivat von Amphetamin: 1-Phenyl-2-methyl-aminopropanhydrochlorid. Die pharmakologischen Wirkungen von MAH sind ähnlich denen von Amphetamin. Sie zeigen jedoch ein anderes dosisabhängiges Verhältnis von zentralen ZNS-stimulierenden Effekten und der peripheren α - und β -Wirkung. Niedrige Dosen von MAH haben starke zentralstimulierende Effekte ohne signifikante periphere Aktionen. Diese treten erst bei höherer Dosierung auf. Sowohl für Amphetamine als auch für MAH gilt, daß die rektedrehenden Isomere dieser Verbindungen eine stärkere

zentrale Wirkungskomponente zeigen. Sie werden im klinischen Gebrauch bevorzugt. Die Wirkungen auf das ZNS äußern sich wie folgt:

Amphetamine stimulieren das medulläre Atemzentrum und verringern den Grad der medikamenteninduzierten zentralen Depression. Versuchstiere zeigten nach klinischen Dosen von Amphetaminen Tremor, Ruhelosigkeit, angestiegene motorische Aktivität, Agitation und Schlaflosigkeit. Die Ursache dafür besteht vermutlich in einer corticalen Erregung und einer Stimulation der Formatio reticularis. Beim Menschen zeigen sich Wachsamkeit, Alarmbereitschaft, Hebung der Stimmung mit erhöhter Initiative, Selbstvertrauen und größere Fähigkeit zur Konzentration, oft Übermut und Euphorie, angestiegene motorische Aktivität, erhöhter Redefluß, in gewissem Grade Verbesserung der intellektuellen und physischen Leistungsbreite. Die Effekte sind dosisabhängig und differieren von Person zu Person. Chronischer Gebrauch ist fast immer gefolgt von Zuständen geistiger Depression und Ermüdung. Es gibt das Bild der Amphetaminyntaxose. Toxische Wirkungen äußern sich im Sinne einer Verstärkung der üblichen pharmakologischen Aktionen. Zentrale Reaktionen sind Hyperreflexe, Rastlosigkeit, Irritabilität, Schlaflosigkeit, Gewalttätigkeit, angestiegene Libido, Angst und Delirien. Kardiovaskuläre Zeichen stellen sich als Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, Blässe und Palpitationen dar. In schweren Fällen können kardiale Arrhythmien und Kreislauf-

kollaps auftreten. Der Tod wird als Folge cerebro-vaskulärer Störungen interpretiert.

Amphetamine relaxieren die glatten Muskeln, wirken aber kontrahierend auf den Harnblasensphinkter und sind daher bei Enuresis wirksam. Bei lokaler Applikation auf die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raumes zeigen sie eine α -adrenerge Wirkung, d.h. es kommt zur Vasokonstriktion. Diese Eigenschaft wird bei der Anwendung von Amphetaminen zur Behandlung von Sinusitiden und allergischen Irritationen des oberen Respirationstraktes genutzt. Amphetamine haben auch depressierende Wirkungen. So können sie die maximale Entladung beim Elektroschock abschwächen und die sich anschließende Depressionsphase verlängern. Amphetamine wurden therapeutisch vorwiegend wegen ihrer zentral stimulierenden Wirkungen genutzt. Anwendungsgebiete sind die Narcolepsie, das hyperkinetische Syndrom bei Kindern, der Parkinsonismus, die Epilepsie, Absencen und einige Verhaltensstörungen. Der Gebrauch als Anorektika ist äußerst umstritten. MAH fand Verwendung als Analeptikum bei Narkotika-, Alkohol- und Morphinvergiftungen. Weitere Indikationen waren Depression, Narcolepsie und Enuresis nocturna.

Die atemanaaleptische Wirkung von MAH wird vermittelt durch direkten Angriff am Atemzentrum. Sie erfolgt über eine Steigerung des Atemminutenvolumens. Nach Erfahrungen von FRENZEL (18) eignete sich MAH besonders

für Patienten mit einer alveolären Hypoventilation bei hochgradiger Adipositas im Sinne eines Pickwick-Syndroms. Dennoch hat das Pharmakon nur geringe Bedeutung in der Therapie der respiratorischen Azidose erlangt. Das ist verständlich, da höhere Dosen zur Atemstimulation nötig sind als jene, die eine periphere Kreislaufreaktion bewirken. Somit mußte immer mit kardiovaskulären Begleiterscheinungen gerechnet werden. Die Wirkung auf die Atmung ist nur Teil einer allgemeinen Stimulation, was weitere unerwünschte Effekte in sich birgt. Es gibt zudem Hinweise auf atemdepressive Wirkungen von MAH (29).

In der Literatur existieren einige vergleichende Untersuchungen, die sich mit dem Kreislaufverhalten verschiedener Amphetaminderivate beschäftigen (11, 14, 15, 36, 59, 60, 61). Besondere Beachtung fand dabei der Einfluß der diversen Amphetaminabkömmlinge, die u.a. als Anorektika genutzt wurden, auf die Hämodynamik des kleinen Kreislaufs. Ausgangspunkt derartiger Untersuchungen waren u.a. Berichte über das Auftreten von pulmonaler Hypertonie bei Patienten, die mit dem zentral wirksamen Sympathomimetikum Aminorex (Mencil^R) behandelt wurden. Interessant war dabei die Feststellung, daß die Wirkung der einzelnen Sympathomimetika sehr verschieden war und insbesondere keine Parallelität zwischen hämodynamischen Veränderungen im Lungenkreislauf und den Änderungen im großen Kreislauf bestehen mußte (59).

Amphetamin bewirkt bei Tier und Mensch eine Erhöhung des diastolischen und systolischen Blutdruckes. Die Herzfrequenz senkt sich oft reflexmäßig. In hoher Dosierung können kardiale Arrhythmien auftreten. Das Herzminutenvolumen wird durch therapeutische Dosen nicht erhöht (21). Es wurden in niedriger Dosierung negativ inotrope Wirkungen von Amphetaminen beschrieben. Amphetamin zeigte in vitro eine positiv chronotrope Wirkung, während die Herzfrequenz bei Versuchen am narkotisierten Tier im Zusammenhang mit einer Drucksteigerung im großen Kreislauf abfiel. Unter diesen Bedingungen erreichten die prozentualen Druckanstiege im großen und kleinen Kreislauf vergleichbare Werte. Nach oraler Gabe von Amphetamin standen Druckanstiege im kleinen Kreislauf im Vordergrund. Die gleichen Autoren konnten keine eindeutige inotrope Wirkung feststellen (59). Im Rahmen einer weiteren Studie von STÜHLINGER (60) wurden verschiedene Sympathomimetika einschließlich Amphetamin in ihrer Wirkung auf die Femoral- und Pulmonalstrombahn bei narkotisierten Hunden verglichen. Amphetamin bewirkte hierbei Druckanstiege in beiden Teilkreisläufen verbunden mit einer reflexbedingten Abnahme der Herzfrequenz und gleichzeitigen Zunahme des Schlagvolumens. Im Rahmen einer folgenden Untersuchung (61) wurde das Wirkungsmuster des Amphetamin mit einem Überwiegen der α -adrenergen Komponente erklärt. Eine N-Alkylsubstitution verursacht eine erhebliche Wirkungsveränderung durch Zunahme der β -sympathomimetischen

Teilwirkung. Der n-alkylierte Amphetaminabkömmling N-chlor-propyl-amphetamin wurde in Ergänzung der Versuchsergebnisse am Hund auch am Menschen getestet. Hierbei fehlten statistisch gesicherte Veränderungen der Drucke, Strömungswerte und vaskulären Widerstände (15).

Experimente von KNEEHANS (36) konnten bestätigen, daß sich die vasokonstriktorische Wirkung von MAH nicht auf den großen Kreislauf beschränkt, sondern gleichermaßen die pulmonale Strombahn betrifft. Bezogen auf die Kontrollwerte zeigte sich bei Personen mit normaler Lungenfunktion sogar eine stärkere Reaktion des Lungengefäßsystems auf MAH. Synchron zum Druckanstieg in der Pulmonalarterie ließ sich eine Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumenindex feststellen. Es blieb ungeklärt, ob für die pulmonale Gefäßverengung allein der bekannte indirekte sympathomimetische Wirkungsmechanismus verantwortlich zu machen war.

Methamphetamin bewirkt über eine venöse Konstriktion eine Zunahme des peripheren Venendruckes. Der damit verbundene Anstieg des venösen Rückflusses trägt zur Erhöhung des Schlagvolumens bei. Klinische Dosen steigern die Kontraktilität des Herzens, exzessive Dosen deprimieren das Myokard (21).

HAUSCHILD (30) beschreibt tachykarde Wirkungen von MAH bei hohen Dosen. LEE und ATKINSON (39) erklären dies

mit dem überwiegend β -stimulierenden Effekt von MAH.

Aufgrund dieser vielfältigen kardiovaskulären Eigenschaften wurde MAH in der Behandlung des Schocks und zur Unterstützung, Wiederherstellung oder Erhaltung des Blutdrucks während der Spinal-, Regional- oder intravenösen Barbituratanästhesie verwendet (2).

Differenzierte Kreislaufstudien mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Koronardurchblutung fehlten bisher. Die in unserer Arbeit enthaltenen Ergebnisse geben darüber Auskunft:

MAH zeigte von den untersuchten Substanzen die deutlichste Kreislaufstimulation. Diese hat schon bei einer Dosierung von 1 mg/kg ein Ausmaß erreicht, das sich im Sinne eines ceiling-Effektes durch Erhöhung der Dosis nicht mehr steigern ließ oder sogar geringer ausgeprägt war.

Infolge massiver Zunahmen von HR und MAP kam es nach 1 mg/kg MAH zu einem Absinken der Auswurfraction verbunden mit einem Anstieg des ESV. Diese Wirkung spiegelte sich auch in einer Abnahme des Schlagvolumenindex wider. Der starke Anstieg des mittleren Aortendruckes stand in unmittelbarem Zusammenhang mit einem deutlich erhöhten peripheren Widerstand.

Bei Erhöhung der Dosis auf 2 mg/kg MAH kam es zu parallel verlaufenden Änderungen von MAP und CI, so daß Veränderungen des peripheren Widerstandes rechnerisch nicht

mehr imponierten. Der unveränderte SVI nach 2 mg/kg MAH läßt sich durch einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz und eine größere prozentuale Steigerung des Herzindex erklären.

MAH bewirkte auffällige Anstiege des LVEDP und damit verbunden fast gleichgroße Zunahmen des PA $\bar{P}$. Die LVEDP-Erhöhen - in Einzelfällen um 30 mm Hg - waren Folge von Preloadsteigerungen und im besonderen von Zunahmen der Auswurfimpedanz. Die Steigerung des Kontraktilitätsparameters dp/dt_{max} kann nicht allein als Inotropiezunahme aufgefaßt werden, da die isovolumetische Druckanstiegsgeschwindigkeit auch Änderungen von HR, Pre- und Afterload widerspiegelt. Da sich die Herzfrequenz und der mittlere Aortendruck etwa im gleichen Ausmaß steigerten wie das dp/dt_{max} , kann man vermuten, daß MAH trotz des Anstieges von dp/dt_{max} keine positiv inotrope Eigenwirkung hat. MAH bewirkte anhaltende massive Steigerungen der linksventrikulären Herzarbeit als Folge der Druckanstiege im arteriellen Schenkel und der Zunahme des Herzzeitvolumens. Erhöhungen der Herzfrequenz und besonders der linksventrikulären enddiastolischen Wandspannung resultierten in einer drastischen Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches um 100, im Einzelfall bis zu 400 %, gefolgt von entsprechenden Zunahmen der Myokarddurchblutung. Da die $AVDO_{2cor}$ unverändert blieb, kann davon ausgegangen werden, daß die Steigerung der Myokarddurchblutung nach MAH rein metabolisch bedingt

war. Die starken Zunahmen der LVW führten zu keiner Veränderung des Wirkungsgrades der Herzarbeit. Daraus kann man schließen, daß der O_2 -Verbrauch nach MAH bei den gesunden Versuchstieren abgedeckt war.

Die Kreislaufstimulation durch MAH war anhaltend, d.h. fast alle der erwähnten Parameter waren am Ende des Versuchszeitraumes noch verändert. Das galt besonders für den myokardialen Sauerstoffverbrauch und damit für die Myokarddurchblutung.

4.3. Vergleichende Diskussion der Substanzen

Die schon unter Ruhebedingungen besondere Leistung des Herzmuskels zeigt sich in einer hohen O_2 -Extraktion. Da der Herzmuskel keine Sauerstoffreserve hat, kann eine Steigerung des O_2 -Verbrauches nur durch eine entsprechende Zunahme der Herzdurchblutung abgedeckt werden. Diese erfolgt durch eine metabolisch regulierte Abnahme des Koronarwiderstandes. Der Mechanismus dieser Anpassung ist noch nicht vollständig geklärt. Das gesunde Herz ist in der Lage, eine unter Belastung auftretende Steigerung des Sauerstoffbedarfes ca. auf das 3-4fache mit einer bis 5fachen Erhöhung der Koronardurchblutung zu beantworten, so daß normalerweise die Sauerstoffversorgung des Myokards auch unter extremer Belastung gesichert ist. Die drei Hauptdeterminanten des myokardialen O_2 -Verbrauches sind Herzfrequenz, linkeventrikuläre Wandspannung und Kontraktilität.

Durch Steigerungen der Herzfrequenz kann zusätzlich die koronar wirksame Diastolendauer negativ beeinflußt werden, ein Effekt, der allerdings erst bei einer Herzfrequenz über 170/min zu einer Diskrepanz zwischen O_2 -Angebot und -Bedarf führt.

Der intramurale Druck in der Ventrikelwand bildet die extravasale Komponente des Koronarwiderstandes. Steigerungen des LVEDP wirken sich besonders auf die endokardnahen Schichten des Ventrikels aus. Diese sind während der Systole nur zu 60 % durchblutet, da schon am gesunden Herzen der intramyokardiale Druck vom Epi- zum Endokard hin zunimmt. Ein Durchblutungsungleichgewicht erfolgt durch stärkere Vasodilatation in Endokardnähe während der Diastole, was durch herzfrequenzbedingte Verkürzung der Diastolendauer wiederum schlechter möglich ist. Eine Ischämie der endokardnahen Schichten wirkt sich auch auf die Kontraktilität im endokardnahen Myokard negativ aus.

Unter Kontraktilität versteht man die Fähigkeit der kontraktile Elemente, sich mit einer bestimmten von der Querbrückenbewegung abhängigen Geschwindigkeit zu verkürzen. Als Maß der Kontraktilität gilt in der klinischen Praxis die Messung des Maximums der isovolumetrischen Druckerhöhungsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$. Das $dp/dt_{\max}$ ist allerdings auch nur eine Näherungsgröße des vollständigen Kontraktionsablaufes. Die isovolumetrische Druckerhöhungsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ ändert

sich nämlich mit der HR sowie wechselndem Pre- und Afterload, d.h. Anstiege der drei letztgenannten Parameter tragen zur Erhöhung von $dp/dt_{\max}$ bei, ohne daß die Kontraktilität im engeren Sinne Änderungen unterliegt. So kann ein negativ inotroper Effekt, der sich in entsprechenden Abnahmen des Kontraktilitätsparameters $dp/dt_{\max}$ äußern sollte, wenn man diesen als das alleinige Maß der Inotropie bewerten würde, durch Anstiege von HR, Pre- und Afterload verschleiert werden. In diesem Fall resultiert trotz negativer Inotropie ein Gleichbleiben oder sogar ein Anstieg von $dp/dt_{\max}$. Anders betrachtet kann eine positiv inotrope Wirkung geringer sein, als der tatsächlichen Zunahme von $dp/dt_{\max}$ entspricht.

Kontraktilitätsabnahme und exzessive Steigerung des LVEDP müssen als kardiodepressive Wirkung gewertet werden. Starke LVEDP-Steigerungen zeigten sich nach 1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH. Zwar waren die Änderungen von LVEDP nach LH nicht signifikant, dennoch muß auf Einzelfälle genauso deutlich hingewiesen werden, wie auf die nach MAH regelmäßig aufgetretenen Steigerungen. Anstiege von LVEDP auf das 3-4fache nach MAH wurden bei unseren gesunden VT noch gut toleriert. Bei eingeschränkter Myokardfunktion und Koronarsklerose ist jedoch zu vermuten, daß es zu einem Mißverhältnis zwischen O_2 -Angebot und -Bedarf kommt. Berichte über plötzliche Todesfälle nach Amphetaminen sind so ohne weiteres erklärbar. Die wahrscheinlich aufgrund der LVEDP-Anstiege

rückwirkende Erhöhung des $\text{PA}\bar{\text{P}}$ erreichte nach MAH Werte um 30 mm Hg, also hypertone Werte und sollte daher bei Patienten mit primär pulmonaler Hypertonie Grund für eine Kontraindikation geben. $\text{PA}\bar{\text{P}}$ -Steigerungen nach LH lagen unterhalb dieser kritischen Grenze.

1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH zeigten Zunahmen von $\text{dp/dt}_{\text{max}}$, die in keinem der beiden Fälle als absolute Kontraktilitätszunahme gewertet werden sollten, da sie im Zusammenhang mit deutlichen Zunahmen von HR, Pre- und Afterload zu sehen sind.

HR-Anstiege im Mittel um 100 % nach MAH hatten bei unseren VT in Einzelfällen die kritische Grenze von 170 BPM überschritten und stellen somit einen limitierenden Faktor für die Myokarddurchblutung dar.

Wegen der nach 1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH beobachteten Anstiege des aortalen Mitteldruckes sind beide Pharmaka in den entsprechenden Dosierungen für Patienten mit Hypertonus nicht zu empfehlen.

Nach APH und FH kam es mit Ausnahme einer Abnahme von 12 % nach 1 mg/kg FH zu keinen wesentlichen Veränderungen des Kontraktilitätsparameters $\text{dp/dt}_{\text{max}}$. Da jedoch in beiden Fällen signifikante Änderungen von HR und MAP auftraten und nach 4 mg/kg APH auch Steigerungen des Preloads haben wir sogar eine geringe negative Inotropie vermutet, was aber noch in einem kontrollierten Modell nachzuweisen wäre.

Zunahmen von HR, LVEDP und Kontraktilität gehen einher mit deutlichen Erhöhungen des O_2 -Verbrauches. Im speziellen Fall muß also besonders nach 1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH die Zunahme der Koronardurchblutung gewährleistet sein. Ein gesundes Koronarsystem kann den nach MAH angestiegenen Sauerstoffbedarf um den Faktor 2,5 durch eine bis 5fache Steigerung der Myokarddurchblutung durch Gefäßdilatation noch gut bewältigen. Anders verhält es sich bei Patienten mit einer den Koronarfluß limitierenden Koronarstenose. Häufig ist in solchen Fällen schon durch maximale Vasodilatation nach Stenosen in Ruhe die Koronarreserve weitgehend aufgebraucht, d.h. nach belastungsbedingter Erhöhung des O_2 -Bedarfes ist keine wesentliche Perfusionssteigerung mehr möglich. Störungen der O_2 -Versorgung manifestieren sich aufgrund der besonderen Situation der endokardnahen Myokardschichten zunächst als Innenschichtischämie.

Intravenöse Gaben von 1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH bewirkten eine mit körperlicher Hochleistung vergleichbare Anforderung an die Sauerstoffversorgung des Myokards. Sie sind daher bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter Koronarreserve als besonders gefährlich anzusehen.

Eine Reihe von Pharmaka führt zu einer zusätzlichen aktiven Vasodilatation der Koronargefäße. Nach diesen sogenannten Koronardilatoren erfolgt eine Luxusperfusion des Myokards, da hierfür kein echtes metaboli-

isches Bedürfnis vorliegt. Sie ist erkenntlich an einer Abnahme der $AVDO_{2cor}$. Obwohl die erhöhte Sättigung des koronarvenösen Blutes als Zeichen für eine Verbesserung der Durchblutung gewertet werden könnte, kommt es bei Patienten mit Koronarsklerose zu einer poststenotischen Ischämie.

Daraus folgt, daß Pharmaka, die sowohl eine metabolische Steigerung des Sauerstoffbedarfes als auch eine zusätzliche Koronardilatation bewirken, in der Anwendung bei koronarsklerotischen Patienten kontraindiziert sein sollten. Dieses gilt auch für das von uns untersuchte LH, da wir nach 0,2 mg/kg der Substanz eine kurzfristig koronardilatierende Wirkung beobachtet haben.

Der EME blieb bei allen untersuchten Pharmaka bis auf 2 mg/kg FH unverändert, d.h. in der Mehrzahl der Fälle konnte einer Änderung der LVW durch eine parallele Zunahme der Sauerstoffaufnahme entsprochen werden. Nach 2 mg/kg FH verschlechterte sich jedoch der Wirkungsgrad der Herzarbeit. Daher sollte FH in dieser Dosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung keine Verwendung finden.

Die unter vergleichbaren Versuchsbedingungen durch BRÜCKNER et al. (10) untersuchte Substanz Doxapram (2 mg/kg) führte ebenfalls zu einer erheblichen initialen Kreislaufstimulation, die aber nicht das Ausmaß derer durch 1 und 2 mg/kg MAH und 0,1 und 0,2 mg/kg LH erreichte. Tachykardie, LVEDP-Anstiege und starke

Zunahmen der Abflußimpedanz bewirkten auch hier eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfes, die ein insuffizientes Myokard besonders gefährden kann. Die Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfes erfolgte nach Doxapram über eine druckpassive Steigerung der Koronardurchblutung und nicht über eine koronare Vasodilatation. Leichte Vergrößerungen der $AVDO_{2cor}$ deuten sogar auf ein initiales koronarkonstriktives Moment hin. Daher soll Doxapram bei Zuständen einer eingeschränkten Koronarreserve besser toleriert werden können. Ein ähnlicher Mechanismus läßt sich nach 4 mg/kg APH vermuten, wo es ebenfalls zu einer geringen Erhöhung der $AVDO_{2cor}$ kam.

Die untersuchten Dosen aller Substanzen leiten sich von der für den Menschen in der klinischen Praxis empfohlenen i.v. Einzeldosis ab. Schlußfolgernd für den klinischen Gebrauch kann man feststellen, daß 2 und 4 mg/kg APH, 0,5 und 1 mg/kg FH, 0,05 mg/kg LH und 2 mg/kg Doxapram in bezug auf ihre Kreislaufwirkung und insbesondere die Koronardurchblutung vergleichbar geringere stimulierende Wirkungen haben. Nach 2 mg/kg FH fällt besonders der negative Einfluß auf den Wirkungsgrad der Herzarbeit auf. Die eindeutig stärksten stimulierenden Wirkungen und damit die größte O_2 -Bedarfssteigerung wird nach 0,1 und 0,2 mg/kg LH und 1 und 2 mg/kg MAH beobachtet. Die Effekte dieser Substanzen können durch ein gesundes Koronarsystem durchaus noch toleriert werden. Bei Einschränkung der Sauerstoffversorgung des Herzens,

insbesondere im Sinne einer koronaren Herzkrankheit mit verringerter Koronarreserve, müssen sie jedoch sehr kritisch betrachtet werden, und aufgrund der gleichzeitig kardiodepressiven Wirkung sollte eine Anwendung besonders in diesen Fällen unterbleiben. Es muß jedoch nochmals betont werden, daß alle der untersuchten Substanzen dosisabhängig zu einer Steigerung des myokardialen O_2 -Verbrauches führen und somit besondere Anforderungen an das Koronarsystem stellen. In früheren Untersuchungen der Analeptika wurde aber auch besonders auf deren Neigung zur Steigerung der Gesamt- O_2 -Aufnahme hingewiesen und daher ihre Verwendung in der klinischen Praxis speziell zur Behandlung der medikamenten-induzierten Atemdepression als zweifelhaft betrachtet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können Warnungen vor einer breiten und unkontrollierten Anwendung der Atemanaleptika nur unterstreichen.

Als wesentlich sichere Methode zur Behandlung der postoperativen respiratorischen Depression sollten die auf NILSSON zurückgehenden Prinzipien gelten:

1. Vorsichtige Dosierung der Anästhetika;
2. Kommt es dennoch zur Überdosierung, so sollten ständige Beobachtung im Aufwachraum, evtl. Dauerbeatmung Vorrang haben;
3. Ausschließliche Verwendung von gesicherten spezifischen Antagonisten, wie z.B. Naloxon bei Opiatüberdosierung, während unspezifische Stimulantien keinen

Platz haben sollten;

4. Bei Vergiftungen sollten aktive Entgiftungsmaßnahmen, wie Hämofiltration, forcierte Diurese etc. im Vordergrund stehen.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungen und der optimalen Dosierung kann der Gebrauch von Atemanaleptika nur bei einigen wenigen Grenzsituationen unter Voraussetzung vorsichtiger Dosierung akzeptiert werden. Diese wären:

- 1) Die Entwöhnung vom Respirator, besonders in der Alterschirurgie;
- 2) Die Verschlechterung der Ateminsuffizienz bei Sauerstofftherapie;
- 3) Atemdepression bei cerebralen Prozessen, wie z.B. beim Schädel-Hirn-Trauma.

5. Zusammenfassung

1. An 25 anästhesierten Hunden wurden die Wirkungen von 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg Lobelin-hydrochlorid (LH), 2 mg/kg und 4 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid (APH), 0,5 mg/kg, 1 mg/kg und 2 mg/kg Fomino-ben-hydrochlorid (FH) und 1 mg/kg und 2 mg/kg Meth-amphetamin-hydrochlorid (MAH) auf den Kreislauf und speziell die Koronardurchblutung untersucht.
2. Folgende Kreislaufparameter wurden gemessen bzw. errechnet: Herzfrequenz (HR), Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), mittlerer Aortendruck (MAP), mittlerer Pulmonalarteriendruck ($P\bar{A}F$), zentralvenöser Druck (CVP), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), peripherer Gefäßwiderstand (TPR), die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel ($dp/dt_{\max}$), die Koronardurchblutung (MBF), der myokardiale Sauerstoffverbrauch ($M\dot{V}O_2$), der koronare Gefäßwiderstand (CVR), die arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_{2cor}$), die linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), das enddiastolische und endsystolische Volumen im linken Ventrikel (EDV, ESV), die Auswurfraction (EF) und der Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME).
3. Nach 0,05 mg/kg LH kam es zu einem Anstieg von CVP (Maximum +14,7 %, 3. min).
Der LVEDP hatte seinen Maximalwert zur 1. min erreicht

(+62,4 %, N.S.). Aufgrund der starken individuellen Streuungen ließen sich jedoch nur die Erhöhungen zur 3. min (+16,1 %) und 5. min (+8,9 %) statistisch sichern.

Unmittelbar nach Injektion von 0,1 mg/kg LH zur 1. min erfolgten Steigerungen von MAP (Maximum +63,3 %) und $dp/dt_{\max}$ (Maximum +92,5 %).

Die Anstiege der HR ließen sich erst zur 5. min (+17,3 %) und 10. min (+15,9 %) statistisch nachweisen.

Der CI stieg zur 3. min (+18,9 %) in signifikanter Weise.

Zur 1. min resultierten weitere Anstiege von LVW (Maximum +110,8 %) und MBF (Maximum +153,3 %).

Alle erwähnten Parameter hatten zum Ende des Meßzeitraumes (20. min) das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Nach Injektion von 0,2 mg/kg LH ergaben sich zur 1. min maximale Änderungen von MAP (+62,5 %), $dp/dt_{\max}$ (+118,2 %) und CI (+31,1 %).

Die Anstiege von HR und $PA\bar{P}$ waren erst zur 3. min (+24,6 % bzw. +62,4 %) und zur 5. min (+19,3 % bzw. +33,3 %) signifikant. Der CVP und das ESV erreichten ihre maximale Zunahme zur 3. min (+60 % bzw. +20 %). LVW, MBF und $M\dot{V}O_2$ zeigten ihre größten Anstiege zur 1. min. Sie betrugen für LVW +110,7 %, für MBF +227,0 % und für $M\dot{V}O_2$ +165,5 %. Die $AVDO_{2cor}$ und der CVR fielen zur 1. min um 28,8 % bzw. 85 %. Zur 20. min lagen alle dieser Größen wieder im Kontrollbereich.

4. Die Injektion von 2 mg/kg APH verursachte Anstiege von MAP, LVEDP, $\overline{\text{PAF}}$ und CVP.

MAP hatte das Maximum seiner Änderung zur 5. min (+149 %).

Der LVEDP, $\overline{\text{PAF}}$ und CVP stiegen bis einschließlich der 20. min kontinuierlich an. Die Zunahmen betrugen für CVP 16,7-27,1 %, für $\overline{\text{PAF}}$ 4,9-16,8 % und für LVEDP 12,4-36 %.

Das ESV war bis zur 10. min erhöht (Zunahmen zwischen 7,1 und 10,2 %). Die Vergrößerung des EDV war nur zur 5. min (7,3 %) und 10. min (7,5 %) signifikant. Statistisch gesicherte Anstiege ergaben sich für MBF nur zur 5. min (12,3 %) und für $\dot{\text{MVO}}_2$ zur 5. min (13,9 %) und zur 10. min (25 %). Die $\text{AVDO}_{2\text{cor}}$ erhöhte sich zur 1. min um 6,6 %.

Bis auf CVP, $\overline{\text{PAF}}$ und LVEDP lagen keine der erwähnten Parameter zur 20. min noch über dem Kontrollbereich.

4 mg/kg APH verursachten Anstiege von HR (Maximum +20,0 %, 3. min), von MAP (Maximum +16,0 %, 3. min), von LVEDP (Maximum +17,6 %, 1. min), von $\overline{\text{PAF}}$ (Maximum +16,9 %, 3. min) und von CVP (Maximum +16,8 %, 5. min).

Der SVI und die EF fielen zur 3. min um 14,4 % bzw. 16,4 % ab. Die ESV zeigte ebenfalls das Maximum der Änderung zur 3. min (+14,9 %). Die $\dot{\text{MVO}}_2$ und MBF zeigten Anstiege, die jedoch nur für die $\dot{\text{MVO}}_2$ zur 1. min (+28,2 %) und 3. min (+31,8 %) statistisch zu sichern waren.

Die $AVDO_{2cor}$ war zu allen Meßzeitpunkten erhöht.

Die Anstiege lagen zwischen 6,6 % und 8,6 %.

Mit Ausnahme von PAP , ESV , EF und $AVDO_{2cor}$ waren zur 20. min keine Änderungen der genannten Größen mehr zu verzeichnen.

5. Nach Gabe von 0,5 mg/kg FH resultierten Anstiege von $LVEDP$ (+16,3 %) und PAP (+10,7 %) zur 1. min.

Die Injektion von 1 mg/kg FH bewirkte Anstiege des $LVEDP$ (+13,4 %, 1. min), der LVW (+17,7 %, 1. min), des ESV (+8,1 %, 1. min; +9,4 %, 3. min) und des EDV (+8,7 %, 1. min). Das dp/dt_{max} sank mit dem Minimum von 12,2 % zur 1. min. Zur 20. min waren keine Änderungen der Parameter mehr nachweisbar.

Unmittelbar nach der Injektion von 2 mg/kg FH kam es zu einem Anstieg der HR (Maximum +51,7 %, 1. min), des MAP (Maximum + 25,4 %, 1. min), des $LVEDP$ (Maximum +51,4 %, 1. min), des PAP (Maximum +34,9 %, 1. min), des ESV (Maximum +17,5 %, 1. min), der MBF (Maximum +64,9 %, 1. min) und der $M\dot{V}O_2$ (Maximum +74,0 %, 1. min). Es ergab sich ein Abfall des SVI (-29,6 %, 1. min und 3. min), der EF (Minimum -28,7 %, 1. min), des CVR (-31,1 %, 1. min) und der LVW (-77,9 %, 1. min). Am Ende des Meßzeitraumes (20. min) lagen die erwähnten Parameter wieder im Ausgangsbereich.

6. Sofort nach der Injektion von 1 mg/kg MAH erfolgten Anstiege von HR (Maximum +111,2 %, 5. min), MAP (Ma-

ximum +102,5 %, 3. min), LVEDP (Maximum +159,8 %, 5. min), $dp/dt_{\max}$ (Maximum +106,8 %, 3. min), CI (Maximum +42,1 %, 1. min), TPR (Maximum +88,7 %, 3. min), PAP (Maximum +150,3 %, 5. min), ESV (Maximum +36,1 %, 3. min), LVW (Maximum +148,5 %, 5. min), MBF (Maximum +192,6 %, 3. min) und $\dot{MVO}_2$ (Maximum +141,7 %, 3. min). Die 20. min zeigte für HR, MAP, $dp/dt_{\max}$, PAP , LVW, MBF und $\dot{MVO}_2$ noch Werte über dem Kontrollbereich.

Die Abnahme des SVI konnte nur zur 5. min um 64,0 % statistisch gesichert werden. Die EF verringerte sich mit dem Minimum zur 5. min (-60,2 %). Danach war das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Nach 2 mg/kg MAH ließ sich nur der Anstieg der HR zur 1. min (+34,7 %) statistisch sichern.

Es kam zu weiteren Zunahmen von MAP (Maximum +67,9 %, 3. min), LVEDP (Maximum +177,2 %, 3. min), PAP (Maximum +119,7 %, 5. min), ESV (Maximum +58,8 %, 3. min), EDV (Maximum + 21,2 %, 5. min), LVW (Maximum +150,2 %, 3. min), $\dot{MVO}_2$ (Maximum +80,2 %, 3. min) und von MBF (Maximum +109,2 %, 5. min).

Die Anstiege des CI bis einschließlich der 20. min lagen im Bereich von 30-40 % und waren nur z.T. statistisch zu sichern. Außer der LVW und dem CI hatten die aufgezählten Parameter zur 20. min wieder den Kontrollbereich erreicht.

7. LH, APH, FH und MAH werden zunächst unter Berücksichtigung der Literatur hinsichtlich ihrer allgemeinen Bedeutung als Atemanaleptika und der bisherigen Anwendung in der klinischen Praxis diskutiert. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse weisen auf z.T. starke kreislaufstimulierende Wirkungen und insbesondere eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches nach den untersuchten Substanzen hin. Empfehlungen für eine breitere klinische Verwendung von Analeptika bei respiratorischer Insuffizienz können deshalb nicht unterstützt werden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ergibt sich sogar eine deutliche Kontraindikation.

6. Tabellen- und Kurvenanhang

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	70,2 $\pm$ 7,5	84,3 $\pm$ 10,7	70,5 $\pm$ 7,0	71,2 $\pm$ 7,7	70,8 $\pm$ 8,1
MAP	(mm Hg)	116,5 $\pm$ 7,5	132,3 $\pm$ 17,2	114,0 $\pm$ 9,7	109,0 $\pm$ 7,6	111,7 $\pm$ 6,8
LVEDP	(mm Hg)	11,2 $\pm$ 1,3	18,2 $\pm$ 4,7	13,0 $\pm$ 1,4(c)	12,2 $\pm$ 1,3(a)	10,3 $\pm$ 0,9
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	3056 $\pm$ 297	3366 $\pm$ 318	2899 $\pm$ 270	2668 $\pm$ 146	2740 $\pm$ 136
CI	(ml/kg $\cdot$ min)	92,2 $\pm$ 12,5	85,7 $\pm$ 8,7	85,0 $\pm$ 5,6	84,3 $\pm$ 3,5	84,8 $\pm$ 5,1
SVI	(ml/kg)	1,4 $\pm$ 0,27	1,06 $\pm$ 0,1	1,27 $\pm$ 0,16	1,24 $\pm$ 0,11	1,28 $\pm$ 0,17
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,25 $\pm$ 0,12	1,49 $\pm$ 0,18	1,29 $\pm$ 0,17	1,21 $\pm$ 0,08	1,25 $\pm$ 0,09
PA $\bar{P}$	(mm Hg)	17,2 $\pm$ 1,4	20,0 $\pm$ 2,9	17,8 $\pm$ 1,5	16,8 $\pm$ 1,1	15,8 $\pm$ 0,8
CVP	(mm Hg)	6,8 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,8(a)	7,8 $\pm$ 0,9(a)	7,2 $\pm$ 0,7	6,8 $\pm$ 0,5
MBF	(ml/min $\cdot$ 100g)	52,2 $\pm$ 4,4	66,9 $\pm$ 9,2	48,1 $\pm$ 2,0	52,8 $\pm$ 4,9	55,9 $\pm$ 5,4
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot 100\text{g}}$)	1,97 $\pm$ 0,25	1,72 $\pm$ 0,15	1,99 $\pm$ 0,24	1,81 $\pm$ 0,25	1,78 $\pm$ 0,25
M $\dot{V}$ O ₂	(ml/min $\cdot$ 100g)	8,7 $\pm$ 0,9	10,8 $\pm$ 2,3	7,8 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 1,0	9,0 $\pm$ 1,0
AVDO _{2cor}	(Vol%)	16,1 $\pm$ 1,1	15,7 $\pm$ 1,5	16,3 $\pm$ 1,5	16,3 $\pm$ 1,2	16,3 $\pm$ 1,3
LVW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	12786 $\pm$ 2403	13365 $\pm$ 2478	11170 $\pm$ 860	10645 $\pm$ 712	10948 $\pm$ 883
EME	(%)	20,8 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 1,2	20,9 $\pm$ 0,9	18,6 $\pm$ 1,5	18,0 $\pm$ 1,1
EDV	(ml $\cdot$ 100g)	63,0 $\pm$ 5,9	56,8 $\pm$ 2,0	58,6 $\pm$ 3,1	59,0 $\pm$ 2,1	60,0 $\pm$ 3,5
ESV	(ml $\cdot$ 100g)	31,1 $\pm$ 2,3	32,8 $\pm$ 3,1	31,3 $\pm$ 2,5	30,8 $\pm$ 2,2	31,0 $\pm$ 1,7
EF	(%)	49,1 $\pm$ 5,1	42,6 $\pm$ 4,0	47,6 $\pm$ 4,7	47,5 $\pm$ 3,7	47,7 $\pm$ 4,3

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 1. Kreislaufwirkungen von 0,05 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. ($n=6, \bar{x} \pm s_x$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	69,2 $\pm$ 8,8	116,5 $\pm$ 21,9	81,2 $\pm$ 9,2	80,2 $\pm$ 8,7(e)	78,7 $\pm$ 8,5(c)
NAP	(mm Hg)	112,8 $\pm$ 5,6	184,2 $\pm$ 29,0(a)	141,8 $\pm$ 16,9	124,3 $\pm$ 9,1	120,2 $\pm$ 5,5
LVEDP	(mm Hg)	11,0 $\pm$ 1,4	24,4 $\pm$ 7,4	20,9 $\pm$ 6,7	15,0 $\pm$ 3,1	9,3 $\pm$ 1,3
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2895 $\pm$ 213	5573 $\pm$ 933(a)	3570 $\pm$ 428	3013 $\pm$ 324	2867 $\pm$ 393
CI	(ml/kg·min)	81,1 $\pm$ 3,3	104,3 $\pm$ 12,1	96,4 $\pm$ 6,9(a)	91,4 $\pm$ 7,1	82,6 $\pm$ 3,1
SVI	(ml/kg)	1,28 $\pm$ 0,19	1,08 $\pm$ 0,16	1,28 $\pm$ 0,17	1,23 $\pm$ 0,18	1,21 $\pm$ 0,14
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,32 $\pm$ 0,09	1,54 $\pm$ 0,3	1,38 $\pm$ 0,15	1,31 $\pm$ 0,15	1,38 $\pm$ 0,09
PAF	(mm Hg)	16,8 $\pm$ 1,1	30,2 $\pm$ 7,7	21,0 $\pm$ 2,6	19,5 $\pm$ 2,0	16,3 $\pm$ 0,9
CVP	(mm Hg)	7,2 $\pm$ 0,6	10,2 $\pm$ 1,9	9,33 $\pm$ 1,5	8,33 $\pm$ 1,1	6,9 $\pm$ 0,7
MBF	(ml/min·100g)	49,3 $\pm$ 6,5	125,0 $\pm$ 21,3(c)	63,4 $\pm$ 8,0	58,1 $\pm$ 8,0	59,1 $\pm$ 8,2
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot 100\text{g}}$)	2,08 $\pm$ 0,29	1,34 $\pm$ 0,12	1,95 $\pm$ 0,23	1,94 $\pm$ 0,22	1,94 $\pm$ 0,29
MVO ₂	(ml/min·100g)	7,8 $\pm$ 0,8	16,9 $\pm$ 5,3	8,2 $\pm$ 0,9	8,5 $\pm$ 1,0	9,4 $\pm$ 0,7
AVDO _{2cor}	(Vol%)	16,2 $\pm$ 1,4	12,9 $\pm$ 2,0	13,3 $\pm$ 1,4	15,3 $\pm$ 2,1	17,0 $\pm$ 2,1
LVW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	10493 $\pm$ 528	22126 $\pm$ 4122(b)	15978 $\pm$ 2920	12888 $\pm$ 1479	11215 $\pm$ 525
EME	(%)	20,2 $\pm$ 1,5	22,8 $\pm$ 3,3	28,0 $\pm$ 3,2	23,8 $\pm$ 3,8	18,0 $\pm$ 2,4
EDV	(ml·100g)	59,4 $\pm$ 3,2	59,5 $\pm$ 1,9	62,5 $\pm$ 4,0	60,1 $\pm$ 3,5	58,3 $\pm$ 3,3
ESV	(ml·100g)	30,4 $\pm$ 2,2	35,0 $\pm$ 3,0	32,5 $\pm$ 3,9	32,1 $\pm$ 2,5	32,9 $\pm$ 3,7

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 2. Kreislaufwirkungen von 0,1 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. (n=6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	75,2 $\pm$ 10,0	129,3 $\pm$ 29,6	93,7 $\pm$ 8,7(d)	89,7 $\pm$ 10,9(c)	83,7 $\pm$ 10,7
MAP	(mm Hg)	111,8 $\pm$ 7,9	181,7 $\pm$ 33,1(b)	170,3 $\pm$ 14,3(c)	138,8 $\pm$ 11,4	111,2 $\pm$ 4,9
LVEDP	(mm Hg)	11,0 $\pm$ 2,9	31,0 $\pm$ 12,7	21,9 $\pm$ 4,8	17,7 $\pm$ 4,7	11,3 $\pm$ 2,2
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2870 $\pm$ 294	6262 $\pm$ 133(a)	4229 $\pm$ 501(c)	3094 $\pm$ 389	2762 $\pm$ 280
CI	(ml/kg $\cdot$ min)	84,9 $\pm$ 3,0	111,3 $\pm$ 11,3(a)	100,6 $\pm$ 10,3	93,6 $\pm$ 8,3	82,6 $\pm$ 5,7
SVI	(ml/kg)	1,23 $\pm$ 0,15	1,18 $\pm$ 0,32	1,15 $\pm$ 0,15	1,12 $\pm$ 0,14	1,06 $\pm$ 0,14
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,25 $\pm$ 0,09	1,61 $\pm$ 0,33	1,66 $\pm$ 0,24	1,5 $\pm$ 0,23	1,33 $\pm$ 0,13
PA $\bar{P}$	(mm Hg)	16,5 $\pm$ 1,2	32,2 $\pm$ 7,7	26,8 $\pm$ 4,0(c)	22,0 $\pm$ 2,7(a)	16,0 $\pm$ 1,0
CVP	(mm Hg)	5,5 $\pm$ 0,8	8,3 $\pm$ 1,5(a)	8,8 $\pm$ 1,7(c)	7,8 $\pm$ 1,7	5,2 $\pm$ 0,8
MBF	(ml/min $\cdot$ 100g)	50,0 $\pm$ 2,4	163,5 $\pm$ 35,6(a)	105,6 $\pm$ 11,0(d)	65,8 $\pm$ 5,9(a)	57,0 $\pm$ 3,8(c)
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot\text{100g}}$)	1,98 $\pm$ 0,21	1,07 $\pm$ 0,17(c)	1,51 $\pm$ 0,2	1,93 $\pm$ 0,25	1,78 $\pm$ 0,17
M $\bar{V}$ O ₂	(ml/min $\cdot$ 100g)	8,4 $\pm$ 0,6	22,3 $\pm$ 5,5(a)	12,5 $\pm$ 1,4	9,7 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 0,8
AVDO _{2cor}	(Vol%)	17,0 $\pm$ 1,4	13,2 $\pm$ 0,7(c)	12,1 $\pm$ 1,1	15,2 $\pm$ 1,3	17,0 $\pm$ 1,8
LVW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	10847 $\pm$ 759	22855 $\pm$ 4166(c)	19264 $\pm$ 2127(c)	13911 $\pm$ 647	10190 $\pm$ 614
EME	(%)	18,7 $\pm$ 1,0	18,1 $\pm$ 4,1	24,4 $\pm$ 4,7	21,1 $\pm$ 1,5	16,6 $\pm$ 2,3
EDV	(ml $\cdot$ 100g)	57,9 $\pm$ 2,9	58,7 $\pm$ 4,7	62,1 $\pm$ 4,1	59,0 $\pm$ 2,7	54,0 $\pm$ 2,1
ESV	(ml $\cdot$ 100g)	30,0 $\pm$ 2,2	32,1 $\pm$ 3,3	36,0 $\pm$ 3,1(a)	33,6 $\pm$ 2,3	29,8 $\pm$ 1,9
EF	(%)	48,0 $\pm$ 4,7	42,7 $\pm$ 8,2	41,8 $\pm$ 4,3	42,6 $\pm$ 4,6	44,1 $\pm$ 5,1

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 3. Kreislaufwirkungen von 0,2 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. (n=6, $\bar{x} \pm s_x$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	
HR	(BPM)	83,5 $\pm$ 9,7	83,7 $\pm$ 9,7	86,8 $\pm$ 4,9	80,5 $\pm$ 6,3	76,5 $\pm$ 4,8	68,7 $\pm$ 5,2
MAP	(mm Hg)	114,0 $\pm$ 4,9	118,5 $\pm$ 7,0	131,0 $\pm$ 10,6	136,8 $\pm$ 7,4(c)	129,8 $\pm$ 6,8(a)	126,2 $\pm$ 6,7
LVEDP	(mm Hg)	8,9 $\pm$ 1,3	10,7 $\pm$ 1,7(b)	10,0 $\pm$ 1,4	11,5 $\pm$ 1,7(c)	11,6 $\pm$ 1,7(c)	12,1 $\pm$ 1,8(c)
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2308 $\pm$ 272	2086 $\pm$ 216	2529 $\pm$ 378	2392 $\pm$ 322	2443 $\pm$ 326	2519 $\pm$ 394
CI	(ml/kg $\cdot$ min)	74,7 $\pm$ 7,5	78,2 $\pm$ 7,8	86,5 $\pm$ 13,4	73,8 $\pm$ 6,6	74,5 $\pm$ 7,5	71,4 $\pm$ 8,0
SVI	(ml/kg)	0,97 $\pm$ 0,16	1,03 $\pm$ 0,2	1,03 $\pm$ 0,2	0,96 $\pm$ 0,13	1,01 $\pm$ 0,14	1,09 $\pm$ 0,18
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,57 $\pm$ 0,22	1,58 $\pm$ 0,26	1,60 $\pm$ 0,25	1,91 $\pm$ 0,32	1,78 $\pm$ 0,25	1,83 $\pm$ 0,28
PAF	(mm Hg)	14,3 $\pm$ 1,1	15,0 $\pm$ 1,3(a)	16,8 $\pm$ 1,8(a)	17,3 $\pm$ 1,4(c)	17,5 $\pm$ 1,5(d)	16,7 $\pm$ 1,1(d)
CVP	(mm Hg)	4,8 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,4	5,6 $\pm$ 0,4(a)	5,8 $\pm$ 0,3(d)	6,0 $\pm$ 0,3(e)	6,1 $\pm$ 0,4(b)
MBF	(ml/min $\cdot$ 100g)	52,0 $\pm$ 4,2	53,5 $\pm$ 6,1	71,8 $\pm$ 9,6	58,4 $\pm$ 3,2(a)	64,3 $\pm$ 5,9	56,0 $\pm$ 8,4
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot 100\text{g}}$)	2,0 $\pm$ 0,19	2,1 $\pm$ 0,31	1,74 $\pm$ 0,25	2,05 $\pm$ 0,15	1,83 $\pm$ 0,17	2,25 $\pm$ 0,48
MVO ₂	(ml/min $\cdot$ 100g)	7,2 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 1,2	10,2 $\pm$ 1,7	8,2 $\pm$ 1,0(a)	9,0 $\pm$ 1,1(a)	8,2 $\pm$ 1,1
AVDO _{2cor}	(Vol%)	13,6 $\pm$ 0,9	14,5 $\pm$ 0,8(d)	13,9 $\pm$ 1,0	13,7 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 1,0	14,9 $\pm$ 0,8
LVW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	9324 $\pm$ 933	9957 $\pm$ 930	12830 $\pm$ 3010	10804 $\pm$ 1212	10642 $\pm$ 1277	9741 $\pm$ 846
EME	(%)	21,9 $\pm$ 3,7	21,8 $\pm$ 3,6	20,7 $\pm$ 3,8	22,1 $\pm$ 3,8	19,9 $\pm$ 3,5	20,2 $\pm$ 3,2
EDV	(ml $\cdot$ 100g)	56,0 $\pm$ 4,9	59,6 $\pm$ 4,9	60,3 $\pm$ 5,2	60,1 $\pm$ 4,2(a)	60,2 $\pm$ 4,1(a)	61,5 $\pm$ 4,3
ESV	(ml $\cdot$ 100g)	32,4 $\pm$ 2,7	34,7 $\pm$ 3,0(e)	35,3 $\pm$ 3,1(c)	36,7 $\pm$ 2,9(c)	35,7 $\pm$ 2,8(a)	34,8 $\pm$ 2,6
EF	(%)	40,8 $\pm$ 5,1	40,3 $\pm$ 5,7	40,1 $\pm$ 5,5	38,0 $\pm$ 4,6	39,8 $\pm$ 4,9	42,0 $\pm$ 5,5

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 4. Kreislaufwirkungen von 2,0 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. (n=6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	70,0 $\pm$ 4,5	83,9 $\pm$ 7,9			
MAP	(mm Hg)	127,3 $\pm$ 7,4	139,7 $\pm$ 8,8			
LVEDP	(mm Hg)	11,9 $\pm$ 1,5	14,0 $\pm$ 1,5(a)			
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2517 $\pm$ 306	2221 $\pm$ 317			
CI	(ml/kg $\cdot$ min)	79,9 $\pm$ 9,1	109,8 $\pm$ 19,5			
SVI	(ml/kg)	1,19 $\pm$ 0,16	1,36 $\pm$ 0,26			
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,66 $\pm$ 0,24	1,54 $\pm$ 0,36			
PAP	(mm Hg)	16,6 $\pm$ 1,1	19,1 $\pm$ 1,0(d)			
CVP	(mm Hg)	5,9 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,3(c)			
MBF	(ml/min $\cdot$ 100g)	57,0 $\pm$ 6,5	66,7 $\pm$ 9,3			
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml}\cdot\text{min}\cdot\text{100g}}$)	2,14 $\pm$ 0,34	2,20 $\pm$ 0,48			
MVO ₂	(ml/min $\cdot$ 100g)	8,5 $\pm$ 0,8	10,9 $\pm$ 1,5(a)			
AVDO _{2cor}	(vol%)	15,1 $\pm$ 0,7	16,4 $\pm$ 0,7(d)			
LWV	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	11086 $\pm$ 1146	16593 $\pm$ 3337			
EME	(%)	20,6 $\pm$ 2,8	24,0 $\pm$ 3,9			
EDV	(ml $\cdot$ 100g)	62,6 $\pm$ 3,3	70,5 $\pm$ 5,1			
ESV	(ml $\cdot$ 100g)	34,8 $\pm$ 2,3	39,3 $\pm$ 2,4(e)			
EF	(%)	43,3 $\pm$ 4,8	42,5 $\pm$ 5,2			

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 5. Kreislaufwirkungen von 4,0 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. (n=6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	73,2 $\pm$ 7,6	78,3 $\pm$ 8,0	76,6 $\pm$ 7,4	74,5 $\pm$ 6,1	73,1 $\pm$ 6,1
NAP	(mm Hg)	102,8 $\pm$ 7,1	112,6 $\pm$ 6,7	107,3 $\pm$ 7,5	102,5 $\pm$ 7,0	102,3 $\pm$ 7,2
LVEDP	(mm Hg)	12,3 $\pm$ 1,4	14,3 $\pm$ 1,4(a)	11,6 $\pm$ 1,4	12,2 $\pm$ 1,5	11,4 $\pm$ 1,5
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2322 $\pm$ 188	2404 $\pm$ 167	2513 $\pm$ 223	2021 $\pm$ 322	2477 $\pm$ 187
CI	(ml/kg·min)	77,0 $\pm$ 6,2	77,4 $\pm$ 4,6	78,6 $\pm$ 6,6	78,0 $\pm$ 6,3	72,3 $\pm$ 6,1
SVI	(ml/kg)	1,15 $\pm$ 0,16	1,06 $\pm$ 0,13	1,1 $\pm$ 0,14	1,1 $\pm$ 0,13	1,04 $\pm$ 0,13
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,31 $\pm$ 0,14	1,41 $\pm$ 0,11	1,35 $\pm$ 0,14	1,29 $\pm$ 0,12	1,38 $\pm$ 0,11
PAP	(mm Hg)	15,9 $\pm$ 1,0	17,6 $\pm$ 1,0(d)	16,8 $\pm$ 1,0	16,4 $\pm$ 1,0	16,3 $\pm$ 1,0
CVP	(mm Hg)	5,6 $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,6
NBF	(ml/min·100g)	54,7 $\pm$ 6,9	59,8 $\pm$ 7,7	58,2 $\pm$ 6,2	57,9 $\pm$ 7,6	56,0 $\pm$ 7,9
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot 100\text{g}}$)	1,7 $\pm$ 0,17	1,72 $\pm$ 0,14	1,66 $\pm$ 0,15	1,62 $\pm$ 0,16	1,73 $\pm$ 0,25
H ₂ O ₂	(ml/min·100g)	7,2 $\pm$ 0,8	8,0 $\pm$ 0,8	7,8 $\pm$ 0,7	7,9 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 0,8
AVDO _{2cor}	(Vol%)	13,4 $\pm$ 0,9	13,6 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,0	13,8 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 1,0
LVW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	9068 $\pm$ 1042	9960 $\pm$ 952	9622 $\pm$ 1136(c)	9273 $\pm$ 1120	8683 $\pm$ 1184
EME	(%)	21,1 $\pm$ 2,3	20,8 $\pm$ 1,5	20,2 $\pm$ 2,2	20,0 $\pm$ 2,3	19,0 $\pm$ 2,3
EDV	(ml·100g)	58,3 $\pm$ 3,0	58,4 $\pm$ 2,4	57,5 $\pm$ 2,5	55,9 $\pm$ 2,4	55,0 $\pm$ 2,6
ESV	(ml·100g)	30,2 $\pm$ 1,5	32,3 $\pm$ 1,9	30,6 $\pm$ 1,8	28,9 $\pm$ 2,4	29,6 $\pm$ 1,8
EF	(%)	47,2 $\pm$ 3,6	44,4 $\pm$ 3,2	46,3 $\pm$ 3,4	48,3 $\pm$ 3,9	46,0 $\pm$ 2,9

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,02$; (c) = $p \leq 0,01$; (d) = $p \leq 0,005$; (e) = $p \leq 0,001$

Tabelle 6. Kreislaufwirkungen von 0,5 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. ($n=8, \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	
HR	(BPM)	72,7 $\pm$ 6,2	75,1 $\pm$ 6,5	77,9 $\pm$ 5,1	71,8 $\pm$ 5,8	72,3 $\pm$ 6,1	66,9 $\pm$ 8,1
NAP	(mm Hg)	108,0 $\pm$ 7,1	114,9 $\pm$ 8,0	114,3 $\pm$ 7,2	105,8 $\pm$ 6,9	104,8 $\pm$ 6,2	104,4 $\pm$ 6,5
LVEDP	(mm Hg)	11,9 $\pm$ 1,3	13,5 $\pm$ 1,6(b)	13,1 $\pm$ 1,6	12,4 $\pm$ 1,2	12,4 $\pm$ 1,2	11,2 $\pm$ 1,2
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	254 $\pm$ 202	226 $\pm$ 179(e)	229 $\pm$ 172(e)	2379 $\pm$ 177(d)	2534 $\pm$ 171	2623 $\pm$ 165
CI	(ml/g·min)	76,0 $\pm$ 7,3	85,1 $\pm$ 6,9	76,7 $\pm$ 6,4	79,5 $\pm$ 6,1	76,0 $\pm$ 7,1	72,3 $\pm$ 7,4
SVI	(ml/kg)	1,09 $\pm$ 0,13	1,16 $\pm$ 0,11	1,01 $\pm$ 0,11	1,15 $\pm$ 0,11	1,09 $\pm$ 0,13	1,14 $\pm$ 0,14
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,41 $\pm$ 0,12	1,31 $\pm$ 0,1	1,45 $\pm$ 0,12	1,3 $\pm$ 0,12	1,37 $\pm$ 0,14	1,43 $\pm$ 0,12
PA $\bar{P}$	(mm Hg)	18,0 $\pm$ 1,1	18,5 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 1,8	17,1 $\pm$ 1,6	16,9 $\pm$ 1,7	16,3 $\pm$ 1,5
CVP	(mm Hg)	6,0 $\pm$ 0,7	6,0 $\pm$ 0,7	6,1 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,6
MBF	(ml/min·100g)	57,8 $\pm$ 9,8	61,3 $\pm$ 7,6	64,8 $\pm$ 8,8	59,8 $\pm$ 9,1	57,0 $\pm$ 7,5	55,8 $\pm$ 10,5
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot 100\text{g}}$)	1,86 $\pm$ 0,31	1,75 $\pm$ 0,17	1,64 $\pm$ 0,16	1,68 $\pm$ 0,24	1,71 $\pm$ 0,2	1,83 $\pm$ 0,2
M $\dot{V}$ O ₂	(ml/min·100g)	7,4 $\pm$ 1,0	8,4 $\pm$ 1,1	8,4 $\pm$ 0,7	7,4 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 1,0
AVDO _{2cor}	(Vol.%)	13,1 $\pm$ 1,3	13,1 $\pm$ 1,2	12,3 $\pm$ 1,0	13,1 $\pm$ 1,2	13,0 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 1,1
L $\dot{V}$ W	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	960 $\pm$ 1313	11306 $\pm$ 1543(a)	10165 $\pm$ 1329	9745 $\pm$ 1075	9242 $\pm$ 1157	8893 $\pm$ 1339
EME	(%)	23,2 $\pm$ 4,0	23,0 $\pm$ 2,7	19,2 $\pm$ 1,3	21,9 $\pm$ 2,4	21,7 $\pm$ 2,8	20,5 $\pm$ 2,0
EDV	(ml·100g)	57,4 $\pm$ 2,1	62,4 $\pm$ 2,2(a)	58,9 $\pm$ 1,8	59,5 $\pm$ 1,5	56,8 $\pm$ 2,1	57,0 $\pm$ 2,8
ESV	(ml·100g)	30,9 $\pm$ 1,5	33,4 $\pm$ 1,7(d)	33,8 $\pm$ 2,2(a)	31,1 $\pm$ 1,7	29,9 $\pm$ 1,4	29,0 $\pm$ 1,2
EF	(%)	45,9 $\pm$ 2,7	46,2 $\pm$ 2,8	42,6 $\pm$ 3,1	47,6 $\pm$ 3,3	46,9 $\pm$ 2,8	48,5 $\pm$ 2,7

(a) = p $\leq$ 0,05; (b) = p $\leq$ 0,025; (c) = p $\leq$ 0,02; (d) = p $\leq$ 0,01; (e) = p $\leq$ 0,005; (f) = p $\leq$ 0,001

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 7. Kreislaufwirkungen von 1,0 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. (n=8, $\bar{x} \pm s_x$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	
HR	(BPM)	58,0 $\pm$ 1,7	88,0 $\pm$ 8,7(c)	86,0 $\pm$ 6,6(c)	71,3 $\pm$ 4,8	63,8 $\pm$ 2,7	60,2 $\pm$ 2,6
NAP	(mm Hg)	105,7 $\pm$ 7,5	132,5 $\pm$ 8,8(d)	126,2 $\pm$ 8,5(a)	113,8 $\pm$ 6,7(a)	109,0 $\pm$ 7,9	101,5 $\pm$ 7,3
LVdp	(mm Hg)	11,1 $\pm$ 1,6	16,8 $\pm$ 2,3(d)	16,4 $\pm$ 2,5(c)	13,9 $\pm$ 2,4(a)	12,6 $\pm$ 2,2	13,2 $\pm$ 2,7
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2778 $\pm$ 201	2747 $\pm$ 296	2560 $\pm$ 144	2495 $\pm$ 151	2617 $\pm$ 215	2869 $\pm$ 166
CI	(ml/kg $\cdot$ min)	80,7 $\pm$ 7,6	88,0 $\pm$ 9,8	88,6 $\pm$ 6,7	86,0 $\pm$ 6,0	83,3 $\pm$ 6,7	75,9 $\pm$ 7,0
SVI	(ml/kg)	1,40 $\pm$ 0,14	1,08 $\pm$ 0,17(a)	1,08 $\pm$ 0,13(b)	1,22 $\pm$ 0,9	1,33 $\pm$ 0,14	1,27 $\pm$ 0,12
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg}\cdot\text{min}}$)	1,27 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,22	1,41 $\pm$ 0,16	1,3 $\pm$ 0,12	1,26 $\pm$ 0,08	1,29 $\pm$ 0,09
PAF	(mm Hg)	15,2 $\pm$ 1,8	20,5 $\pm$ 2,3(d)	19,0 $\pm$ 2,0(e)	17,2 $\pm$ 2,0(e)	15,5 $\pm$ 1,7	15,3 $\pm$ 1,4
CVP	(mm Hg)	5,2 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 0,7	6,0 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 0,8
MBF	(ml/min $\cdot$ 100g)	58,4 $\pm$ 13,3	96,3 $\pm$ 13,3(d)	73,2 $\pm$ 13,7(d)	70,7 $\pm$ 14,8	56,0 $\pm$ 7,1	49,2 $\pm$ 4,6
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min}\cdot\text{100g}}$)	1,77 $\pm$ 0,24	1,35 $\pm$ 0,22(a)	1,69 $\pm$ 0,25	1,64 $\pm$ 0,45	1,84 $\pm$ 0,29	1,83 $\pm$ 0,22
MVO ₂	(ml/min $\cdot$ 100g)	7,3 $\pm$ 1,1	12,7 $\pm$ 2,1(a)	9,7 $\pm$ 0,9(e)	8,7 $\pm$ 1,1	7,2 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,9
AVDO _{2cor}	(Vol%)	13,2 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,3	14,3 $\pm$ 1,8	13,2 $\pm$ 1,6	13,6 $\pm$ 1,7	13,4 $\pm$ 1,6
LWV	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{ml}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	10157 $\pm$ 1572	12915 $\pm$ 1697	12377 $\pm$ 1172	11126 $\pm$ 1001	10648 $\pm$ 1513	9293 $\pm$ 1423
EME	(%)	21,3 $\pm$ 2,5	16,6 $\pm$ 3,2(a)	19,4 $\pm$ 2,2	21,0 $\pm$ 3,7	21,8 $\pm$ 2,6	21,4 $\pm$ 2,6
EDV	(ml $\cdot$ 100g)	60,8 $\pm$ 3,0	58,2 $\pm$ 4,0	58,1 $\pm$ 3,5	60,0 $\pm$ 1,9	60,6 $\pm$ 3,0	60,0 $\pm$ 2,8
ESV	(ml $\cdot$ 100g)	29,1 $\pm$ 1,5	34,2 $\pm$ 2,0(e)	33,9 $\pm$ 2,1(d)	32,2 $\pm$ 1,7(a)	30,6 $\pm$ 1,6	28,1 $\pm$ 1,5
EF	(%)	52,0 $\pm$ 1,7	40,4 $\pm$ 3,3(d)	41,5 $\pm$ 2,0(e)	46,4 $\pm$ 1,5(a)	49,4 $\pm$ 2,0	50,5 $\pm$ 1,9

(a) = p $\leq$ 0,05; (b) = p $\leq$ 0,025; (c) = p $\leq$ 0,02; (d) = p $\leq$ 0,01; (e) = p $\leq$ 0,005; (f) = p $\leq$ 0,001

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 8. Kreislaufwirkungen von 2,0 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. (n=8, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min
HR	(BPM)	70,3±8,0	117,5±16,0(c)	148,5±21,1(d)	105,7±13,5	100,8±11,3(b)
NAP	(mm Hg)	106,8±7,0	177,0±16,3(e)	216,3±14,1(f)	213,8±16,5(f)	192,2±13,2(f) 156,2±13,0(e)
LVEDP	(mm Hg)	13,2±3,3	21,7±5,1(a)	31,1±5,1(d)	34,3±4,6(f)	26,7±5,8 17,8±5,4
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2272±171	4078±363(e)	4699±472(c)	4329±472(c)	4681±205(f) 3943±388(d)
CI	(ml/kg·min)	92,1±12,6	130,9±6,7(c)	104,4±13,3	115,6±18,6	114,9±11,4 127,1±15,2(f)
SVI	(ml/kg)	1,41±0,28	1,16±0,18	0,95±0,17	0,86±0,18(a)	1,17±0,17 1,32±0,18
TPR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/kg·min}}$)	1,15±0,14	1,33±0,13	2,17±0,27(a)	1,98±0,25(c)	1,71±0,2 1,23±0,15
PA $\bar{P}$	(mm Hg)	14,7±1,2	26,0±2,7(e)	35,8±5,2(d)	36,8±5,3(d)	27,0±3,8(c) 21,2±2,1(d)
CVP	(mm Hg)	4,2±0,5	4,7±0,8	5,8±0,9	5,7±1,0	5,2±0,8 3,7±0,8
MBF	(ml/min·100g)	63,8±6,0	160,4±26,0(c)	186,7±40,4(a)	174,9±34,5(a)	174,4±27,9(c) 147,0±16,7(c)
CVR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/min·100g}}$)	1,55±0,24	1,06±0,1	1,28±0,26	1,31±0,24	1,06±0,12 1,01±0,13
M $\dot{V}$ O ₂	(ml/min·100g)	7,2±0,6	14,8±0,8(f)	17,4±2,8(c)	16,9±2,5(c)	15,5±2,2(c) 15,5±1,9(c)
AVDO _{2cor}	(Vol%)	11,5±0,8	10,0±1,1	10,3±1,5	10,2±1,1	9,5±1,3 11,0±1,2
LVW	($\frac{\text{mm Hg·ml}}{\text{kg·min}}$)	11101±1869	25340±2820(f)	25342±3976(e)	27583±5948(c)	24655±3188(e) 22341±3595(e)
ENE	(%)	22,9±3,0	24,9±1,5	24,2±4,4	25,2±4,3	25,0±3,3 21,7±3,3
EDV	(ml·100g)	62,9±5,6	63,2±4,6	64,7±4,4	60,8±5,9	64,9±4,3 63,8±5,1
ESV	(ml·100g)	31,0±1,9	36,1±1,7(a)	42,2±3,2(a)	41,2±2,4(c)	37,8±1,9(d) 33,5±2,6
EF	(%)	49,5±4,5	41,7±4,7(a)	33,1±3,9(a)	30,9±3,3(d)	40,8±4,1 47,0±3,1

(a) = $p \leq 0,05$; (b) = $p \leq 0,025$; (c) = $p \leq 0,02$; (d) = $p \leq 0,01$; (e) = $p \leq 0,005$; (f) = $p \leq 0,001$

Tabelle 9. Kreislaufwirkungen von 1,0 mg/kg Methamphetaminein-hydrochlorid i.v. ($n=6, \bar{x} \pm s_x$) (K=Kontrollwert)

	K	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	
IR	(BPM)	90,2 $\pm$ 5,2	121,5 $\pm$ 7,0(e)	135,5 $\pm$ 21,0	126,3 $\pm$ 18,0	124,0 $\pm$ 17,2	117,7 $\pm$ 12,0
AP	(mm Hg)	118,7 $\pm$ 8,7	150,7 $\pm$ 16,9	199,3 $\pm$ 17,7(b)	195,3 $\pm$ 18,1(b)	168,2 $\pm$ 18,9	151,0 $\pm$ 13,3
VEDP	(mm Hg)	11,4 $\pm$ 3,6	19,3 $\pm$ 5,5(a)	31,6 $\pm$ 5,2(c)	29,3 $\pm$ 4,6(c)	23,8 $\pm$ 4,2(b)	15,8 $\pm$ 3,1
dp/dt _{max}	(mm Hg/sec)	2806 $\pm$ 269	4347 $\pm$ 685	4817 $\pm$ 763	4769 $\pm$ 739	4471 $\pm$ 883	4136 $\pm$ 447
I	(mL/kg·min)	99,6 $\pm$ 8,8	133,0 $\pm$ 12,1(e)	140,9 $\pm$ 19,0	133,3 $\pm$ 11,7	139,9 $\pm$ 15,6(a)	140,0 $\pm$ 18,7(a)
VI	(mL/kg)	1,15 $\pm$ 0,16	1,13 $\pm$ 0,15	1,1 $\pm$ 0,11	1,2 $\pm$ 0,15	1,19 $\pm$ 0,15	1,21 $\pm$ 0,15
PR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{mL/kg}\cdot\text{min}}$)	1,2 $\pm$ 0,16	1,13 $\pm$ 0,16	1,42 $\pm$ 0,14	1,44 $\pm$ 0,13	1,22 $\pm$ 0,16	1,12 $\pm$ 0,15
AF	(mm Hg)	15,7 $\pm$ 1,6	23,0 $\pm$ 2,7(a)	32,3 $\pm$ 5,6(a)	34,5 $\pm$ 6,7(a)	27,0 $\pm$ 4,0(a)	22,3 $\pm$ 1,7
VP	(mm Hg)	4,7 $\pm$ 1,1	5,7 $\pm$ 1,5	7,5 $\pm$ 2,3	7,2 $\pm$ 2,1	6,2 $\pm$ 1,5(a)	5,2 $\pm$ 1,3
BF	(mL/min·100g)	74,9 $\pm$ 8,1	122,8 $\pm$ 18,1(a)	152,7 $\pm$ 21,4(c)	156,7 $\pm$ 26,5(a)	148,6 $\pm$ 28,2	137,1 $\pm$ 29,3
VR	($\frac{\text{mm Hg}}{\text{mL/min}\cdot 100\text{g}}$)	1,54 $\pm$ 0,25	1,18 $\pm$ 0,12	1,04 $\pm$ 0,16	1,16 $\pm$ 0,19	1,14 $\pm$ 0,12	1,16 $\pm$ 0,17
VO ₂	(mL/min·100g)	8,6 $\pm$ 1,4	13,2 $\pm$ 1,7(a)	15,5 $\pm$ 1,1(b)	13,9 $\pm$ 1,4	12,6 $\pm$ 1,8	10,1 $\pm$ 3,0
VDO _{2cor}	(Vol%)	11,6 $\pm$ 1,5	12,2 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 1,8	10,4 $\pm$ 2,0	10,1 $\pm$ 2,2	11,2 $\pm$ 2,5
VW	($\frac{\text{mm Hg}\cdot\text{mL}}{\text{kg}\cdot\text{min}}$)	12613 $\pm$ 1112	21985 $\pm$ 2870(a)	31559 $\pm$ 5622(a)	29927 $\pm$ 4732(a)	27335 $\pm$ 5012(a)	23118 $\pm$ 3758(a)
ME	(%)	21,7 $\pm$ 1,8	30,1 $\pm$ 6,9	28,3 $\pm$ 4,9	29,7 $\pm$ 3,7	31,3 $\pm$ 5,5	29,8 $\pm$ 7,3
DV	(mL·100g)	53,9 $\pm$ 3,2	55,1 $\pm$ 3,4	62,6 $\pm$ 3,4	65,3 $\pm$ 4,4(a)	61,3 $\pm$ 4,7	56,8 $\pm$ 3,8
SV	(mL·100g)	28,9 $\pm$ 1,9	30,4 $\pm$ 2,5	45,9 $\pm$ 7,7(b)	38,9 $\pm$ 1,8(c)	34,9 $\pm$ 2,8	30,1 $\pm$ 1,8
F	(%)	45,6 $\pm$ 4,2	41,0 $\pm$ 4,2	37,9 $\pm$ 2,8	39,8 $\pm$ 3,2	42,4 $\pm$ 3,9	46,3 $\pm$ 3,3

a) = p $\leq$ 0,05; (b) = p $\leq$ 0,025; (c) = p $\leq$ 0,02; (d) = p $\leq$ 0,01; (e) = p $\leq$ 0,005; (f) = p $\leq$ 0,001

abelle 10. Kreislaufwirkungen von 2,0 mg/kg Methamphetamin-hydrochlorid i.v. (n=6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) (K=Kontrollwert)

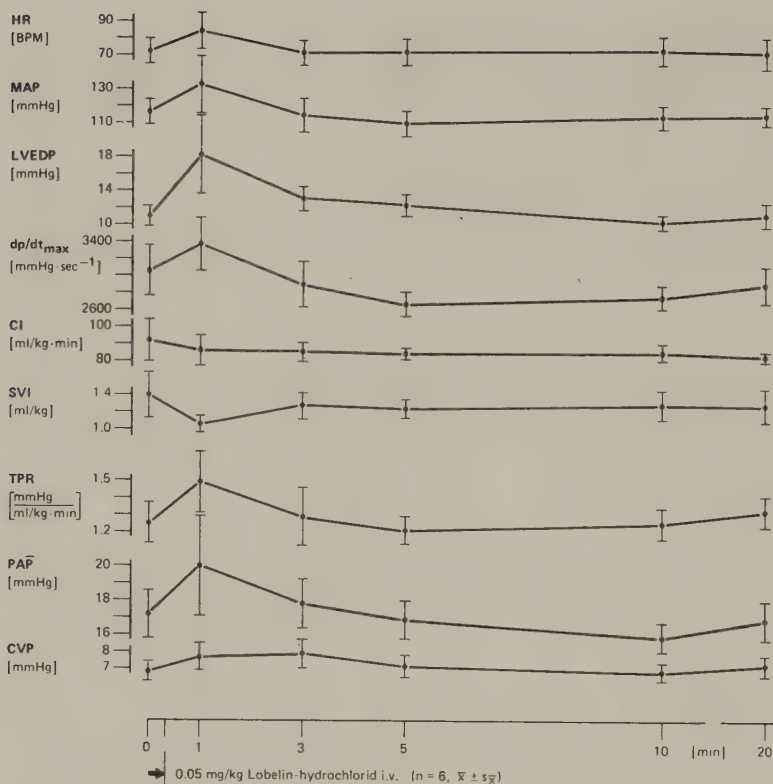


Abb. 1: Die Wirkung von 0,05 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. (n = 6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegs- geschwindigkeit (dp/dt_{max}) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmo- nalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

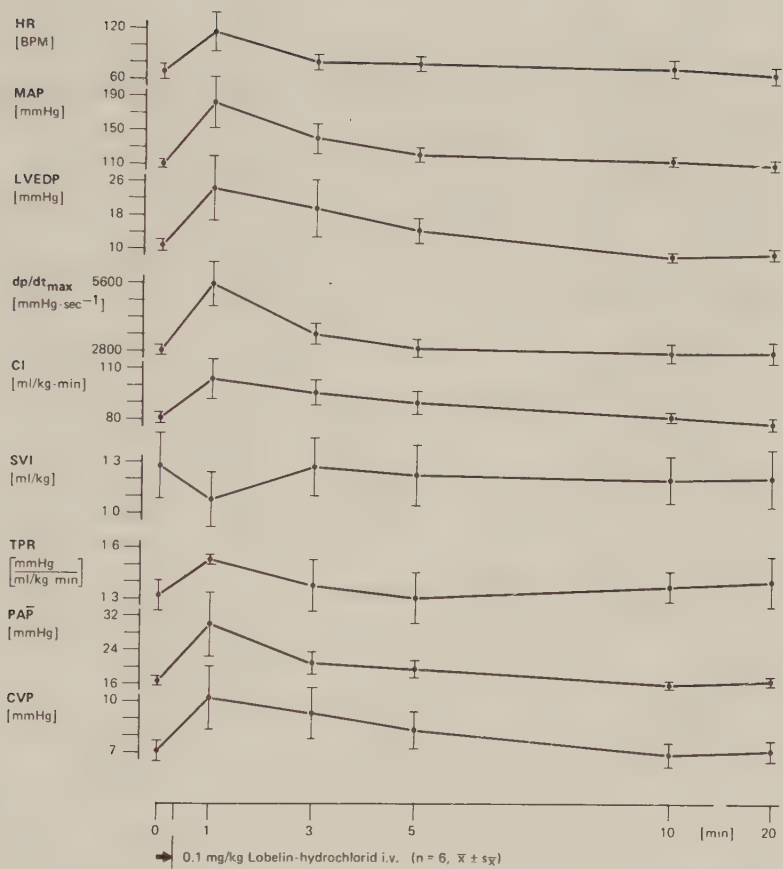


Abb. 2: Die Wirkung von 0,1 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. ($n = 6, \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsge-
 schwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peri-
 pheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmo-
 nalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen
 Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

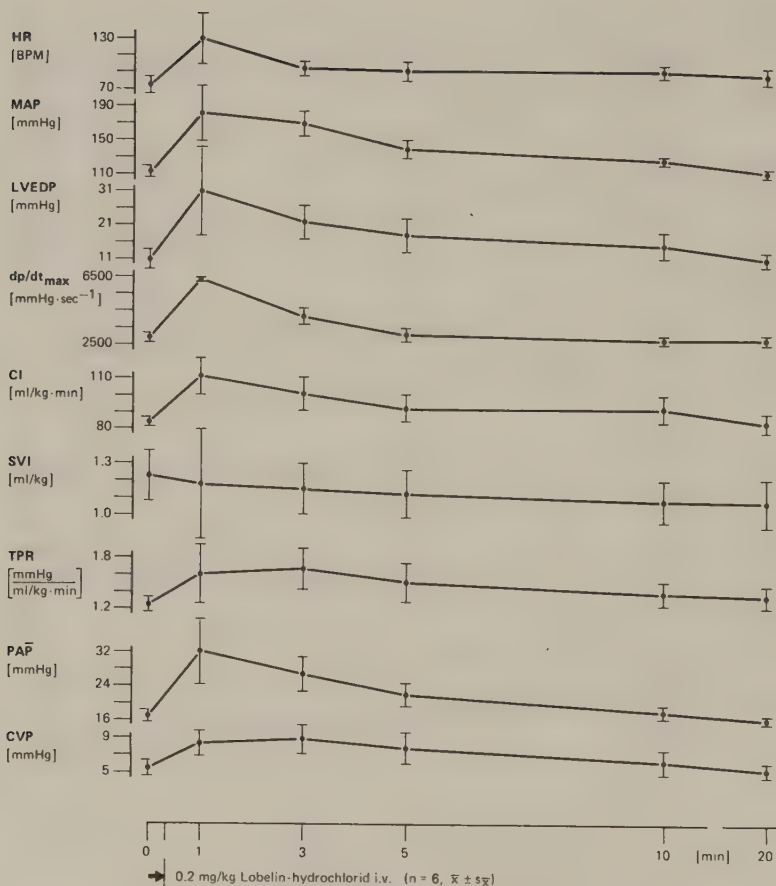


Abb. 3: Die Wirkung von 0,2 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsge-
 schwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peri-
 pheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmo-
 nalararteriendruck (PAP) und den zentralvenösen
 Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

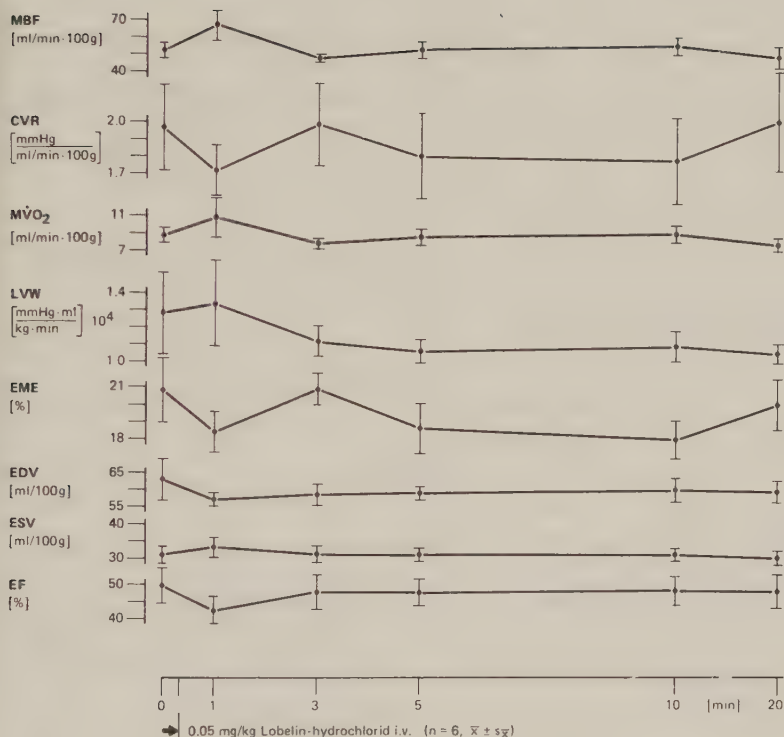


Abb. 4: Die Wirkung von 0,05 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. (n = 6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf fraktion (EF) als Funktion der Zeit.

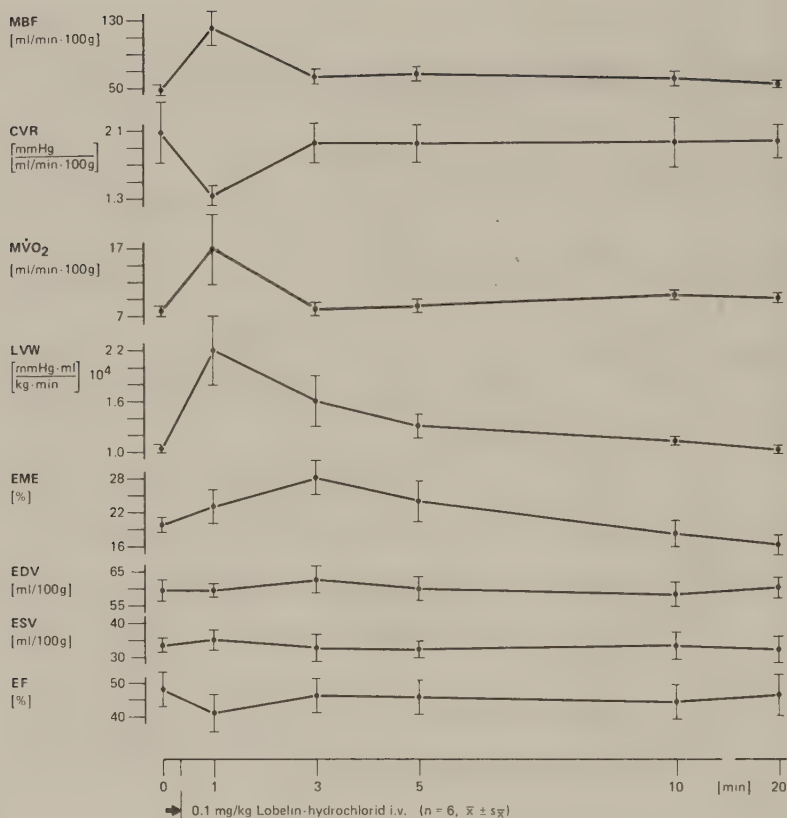


Abb. 5: Die Wirkung von 0,1 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf-fraktion (EF) als Funktion der Zeit.

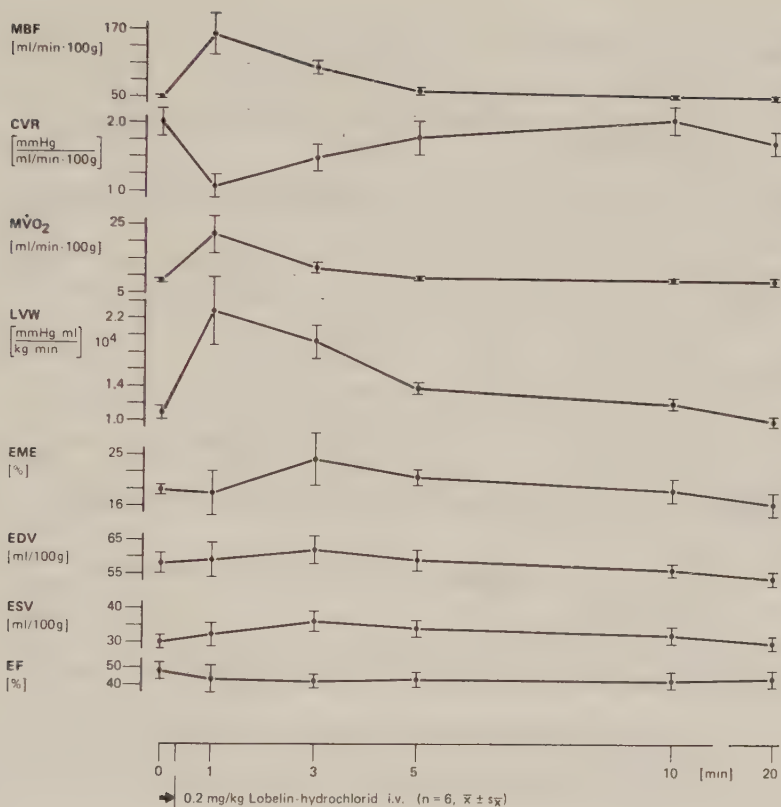


Abb. 6: Die Wirkung von 0,2 mg/kg Lobelin-hydrochlorid i.v. ($n = 6, \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme ($\dot{M}VO_2$), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurfefraktion (EF) als Funktion der Zeit.

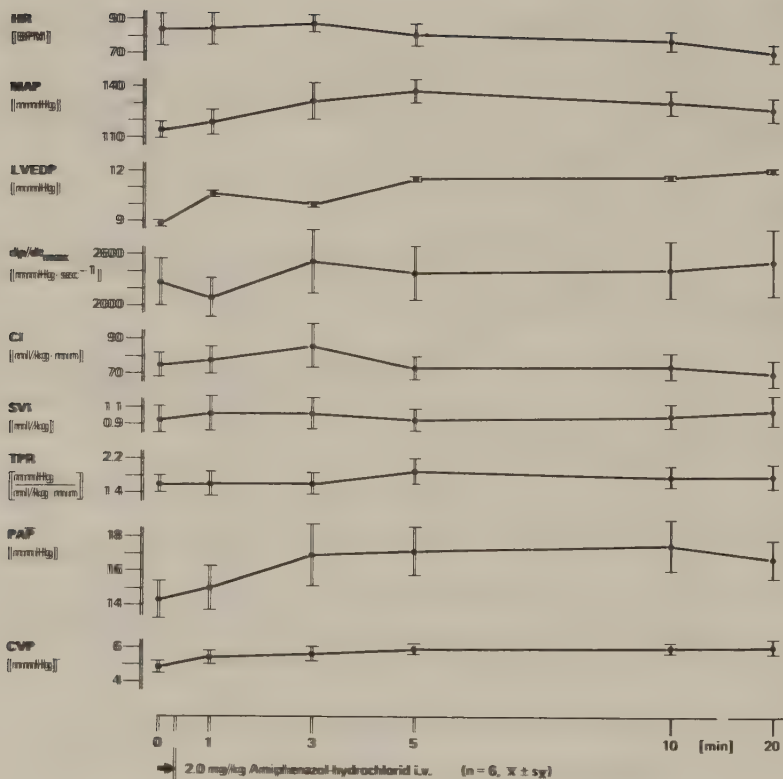


Abb. 7: Die Wirkung von 2 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. (n = 6, $\bar{x} \pm s_x$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsge-
 schwindigkeit (dp/dt_{max}) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peri-
 pheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmo-
 nalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen
 Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

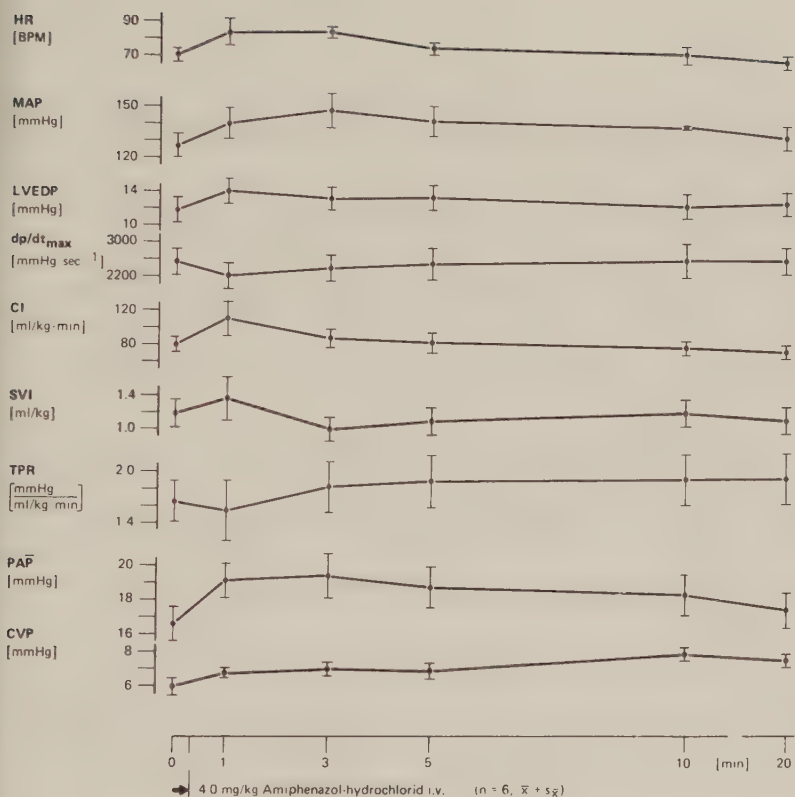


Abb. 8: Die Wirkung von 4 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. (n = 6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

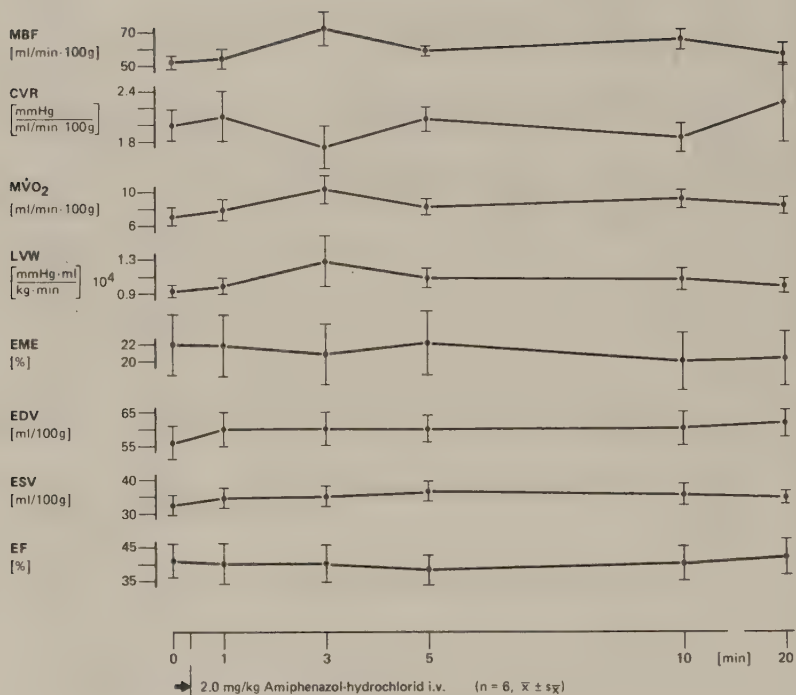


Abb. 9: Die Wirkung von 2 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf-fraction (EF) als Funktion der Zeit.

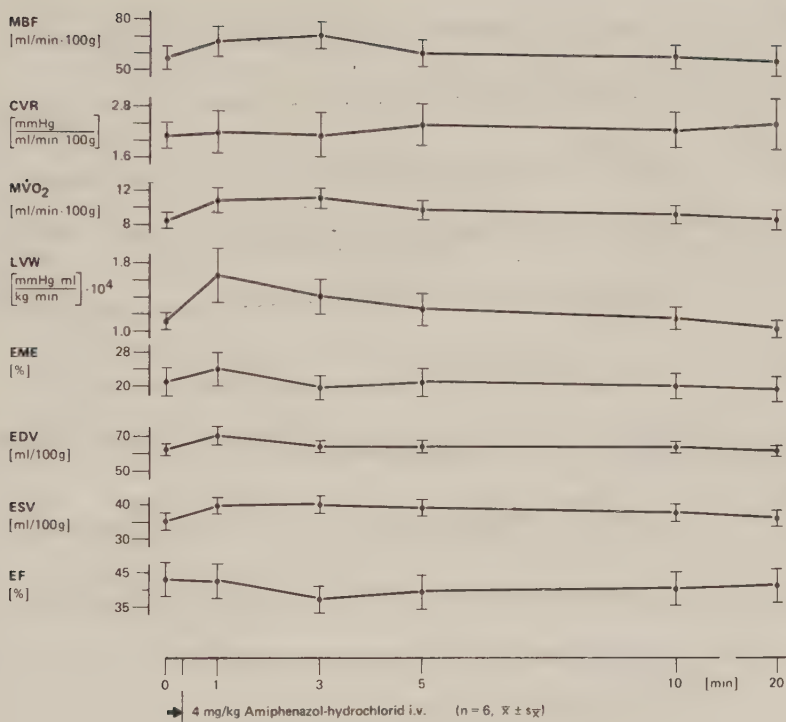


Abb. 10: Die Wirkung von 4 mg/kg Amiphenazol-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf fraktion (EF) als Funktion der Zeit.

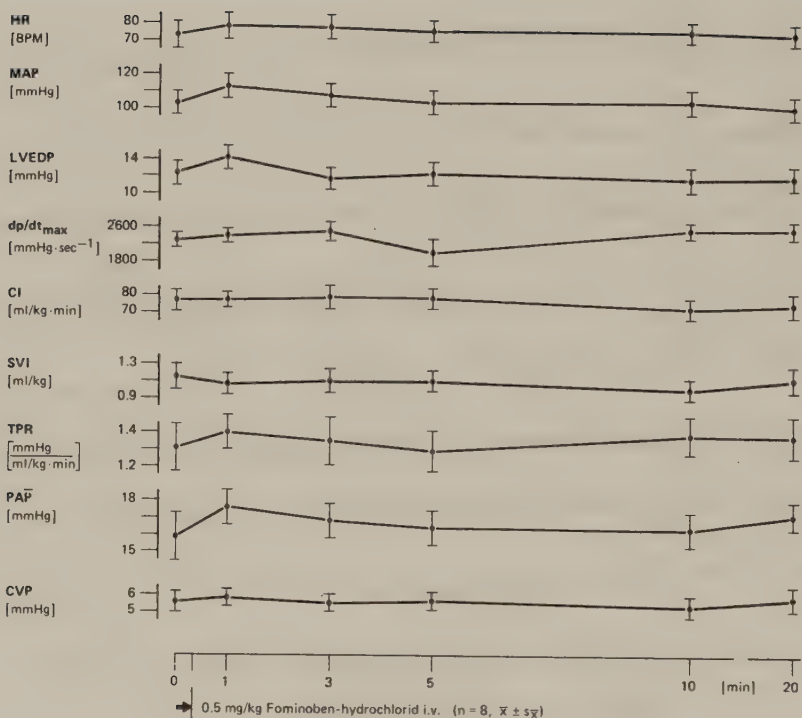


Abb. 11: Die Wirkung von 0,5 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. ($n = 8, \bar{x} \pm s_x$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

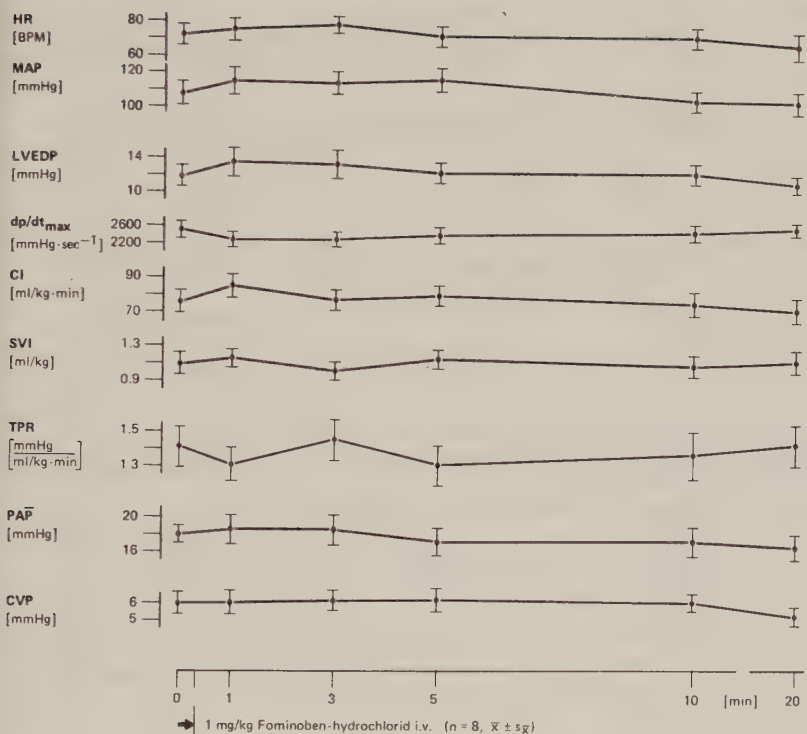


Abb. 12: Die Wirkung von 1 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. ($n = 8$, $\bar{x} \pm s_x$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

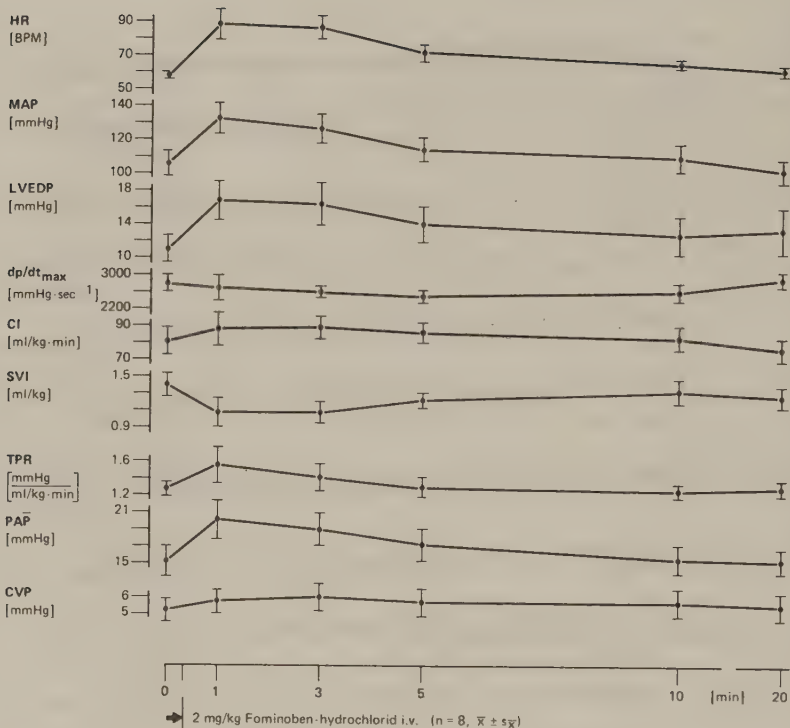


Abb. 13: Die Wirkung von 2 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. ($n = 8$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

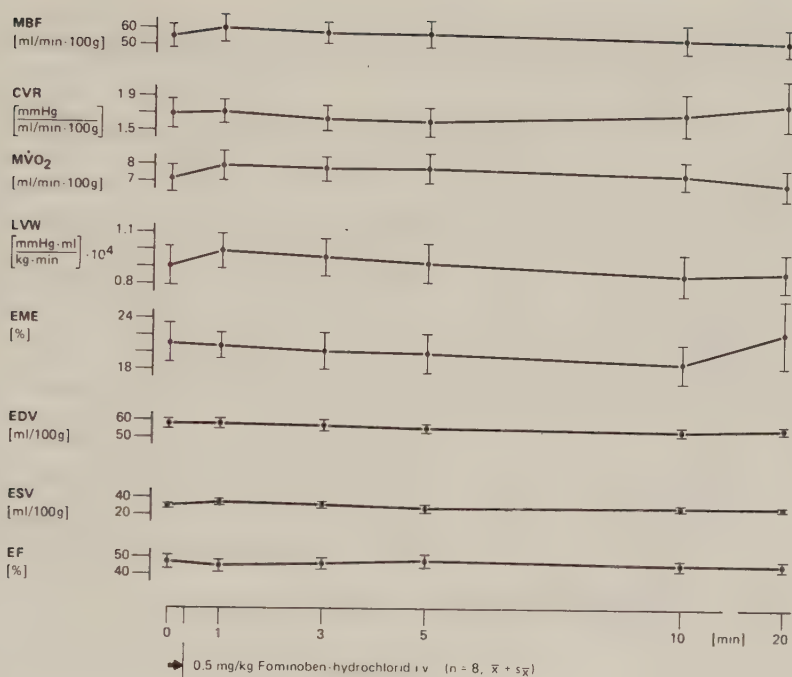


Abb. 14: Die Wirkung von 0,5 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. (n = 8, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurfraction als Funktion der Zeit.

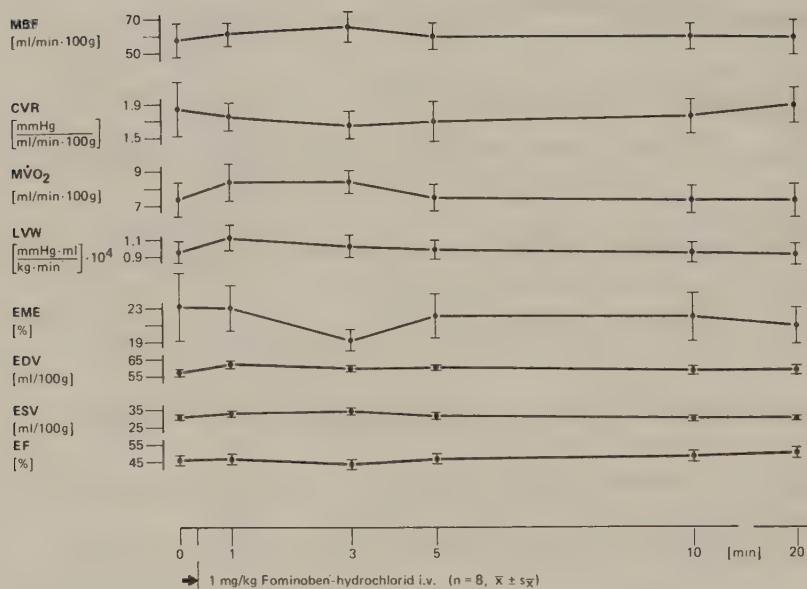


Abb. 15: Die Wirkung von 1 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. (n = 8, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurfraction (EF) als Funktion der Zeit.

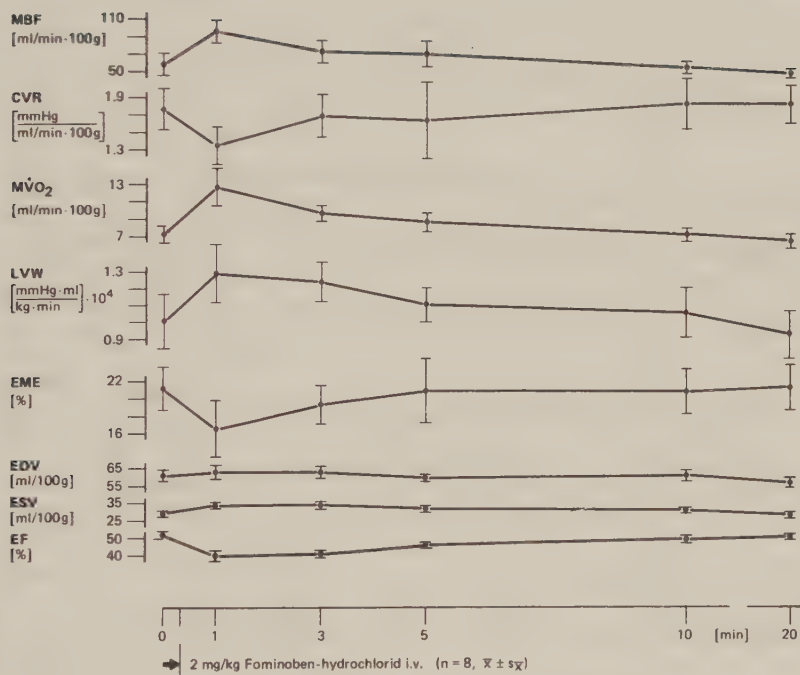


Abb. 16: Die Wirkung von 2 mg/kg Fominoben-hydrochlorid i.v. (n = 8, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), links-ventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurfraction (EF) als Funktion der Zeit.

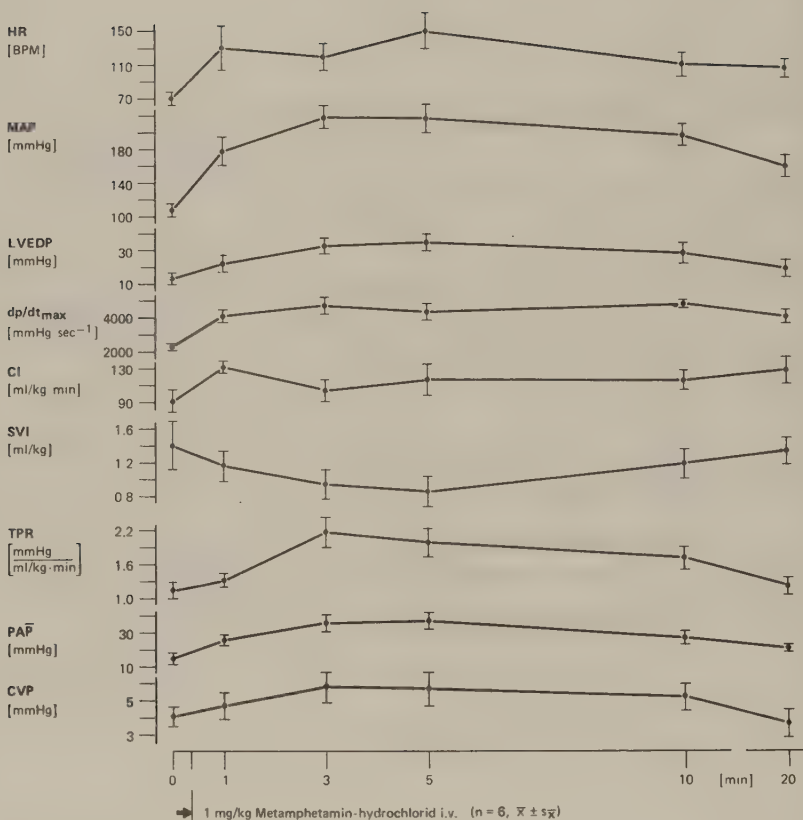


Abb. 17: Die Wirkung von 1 mg/kg Methamphetamine-hydrochlorid i.v. (n = 6, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

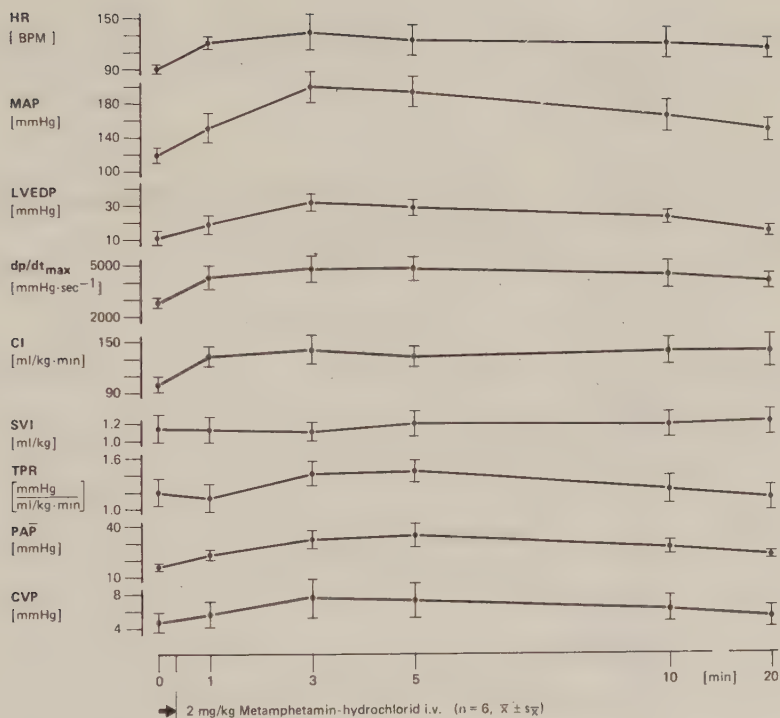


Abb. 18: Die Wirkung von 2 mg/kg Methamphetamin-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf Herzfrequenz (HR), mittleren Aortendruck (MAP), enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) im linken Ventrikel, Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), peripheren Gefäßwiderstand (TPR), mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) und den zentralvenösen Druck (CVP) als Funktion der Zeit.

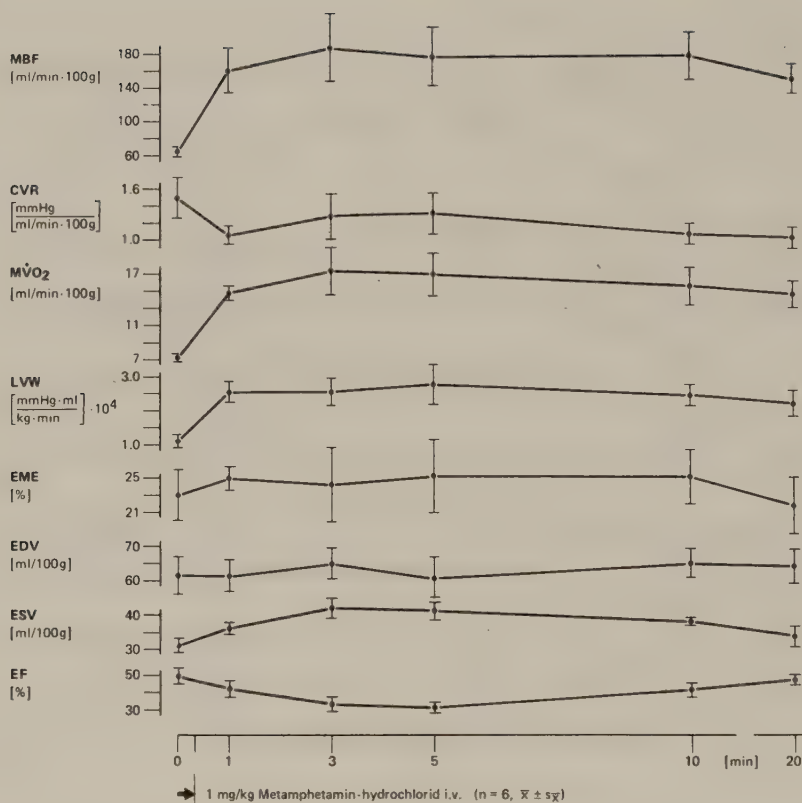


Abb. 19: Die Wirkung von 1 mg/kg Methamphetamin-hydrochlorid i.v. ($n = 6$, $\bar{x} \pm s_x$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf fraktion (EF) als Funktion der Zeit.

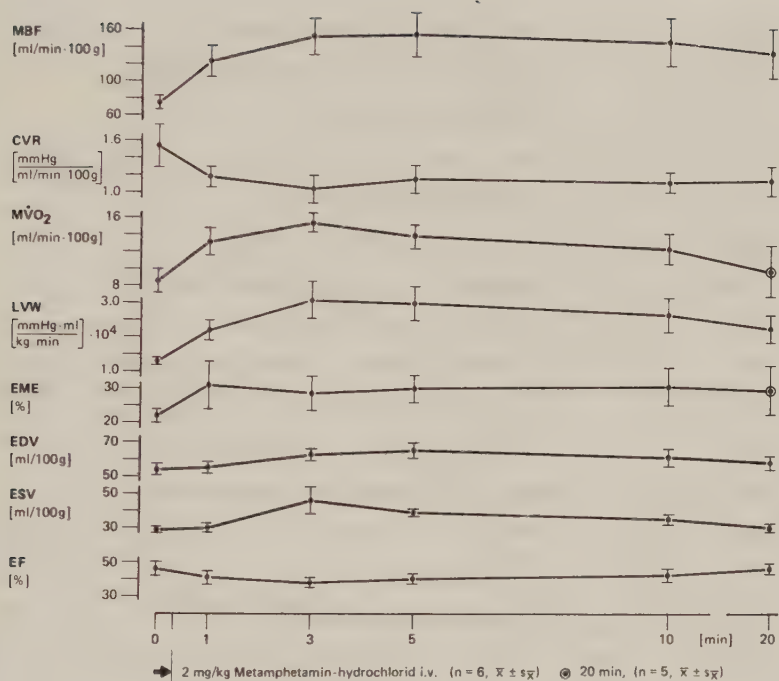


Abb. 20: Die Wirkung von 2 mg/kg Methamphetamin-hydrochlorid i.v. ($n = 6, \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) auf die Koronardurchblutung (MBF), koronaren Gefäßwiderstand (CVR), myokardiale Sauerstoffaufnahme (MVO₂), linksventrikuläre Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME), enddiastolisches und endsystolisches Volumen (EDV, ESV) und die Auswurf fraktion (EF) als Funktion der Zeit.

7. Abkürzungen

APH	Amiphenazol-hydrochlorid
AVDO _{2cor}	arterio-koronarvenöse Sauerstoff- gehaltsdifferenz
CI	Herzindex
CVP	zentralvenöser Druck
CVR	koronarer Gefäßwiderstand
dp/dt _{max}	maximale Druckanstiegsgeschwindig- keit im linken Ventrikel
EDV	enddiastolisches Ventrikelvolumen
EF	Auswurfraction
EME	Wirkungsgrad der Herzarbeit
ESV	endsystolisches Ventrikelvolumen
FH	Fominoben-hydrochlorid
HR	Herzfrequenz
LH	Lobelin-hydrochlorid
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVW	linksventrikuläre Herzarbeit
MAH	Methamphetamin-hydrochlorid
MAP	mittlerer Aortendruck
MBF	Koronardurchblutung
M $\dot{V}$ O ₂	myokardialer Sauerstoffverbrauch
PAP $\bar{P}$	mittlerer Pulmonalarteriendruck
SVI	Schlagvolumenindex
TPR	peripherer Gefäßwiderstand
VT	Versuchstiere

8. Literaturverzeichnis

1. Adamek, R. (1975) Das Verhalten der arteriellen Blutgase im Senium.
Med. Welt 26: 142-148
2. Aviado, M.D. (1972) Pharmacologic Principles of Medical Practice. The Williams & Wilkins Company, Baltimore: 369-370 (Lobelin-hydrochlorid)
528, 909, 1250 (Methamphetamine-hydrochlorid)
3. Bader, M.E.,
Bader, R.A. (1965) Respiratory Stimulants in Obstructive Lung Disease.
Am. J. Med. 38: 165-171
4. Bickermann, H.A.,
Chusid, E.L. (1970) The case against the use of respiratory stimulants.
Chest 58: 53-56
5. Bieber, R.J. (1976) Zur Atemstimulation mit Amiphenazol bei Globalinsuffizienz bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 26: 928-931
6. Braun, K.,
Stern, S. (1964) Pulmonary and systemic blood pressure response to chemoreceptorstimulating drugs. A preliminary report.
Arch. int. Pharmacodyn. 48: 429-435
7. Bretschneider, H.J. (1962) Methoden zur Messung der Durchblutung mit einem hohen zeitlichen Auflösungsvermögen. Kreislaufmessungen 3: 157

8. Bretschneider, H.J. (1967) Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. Regensburger ärztl. Fortbildung 15: 1
9. Bretschneider, H.J., Martel, J., Hellige, G., Hensel, J., Kettler, D. (1972) Korrelation des end-systolischen Ventrikelvolumens pro Gewichtseinheit (ESV/100g) zu Potenzfunktionen des arteriellen Druckes und der ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 38: 233
10. Brückner, J.B., Heß, W., Schneider, E., Schweichel, E. (1977) Kreislaufstimulation durch Doxapram. Anaesthesist 26: 156-164
11. Byrne-Quinn, E., Grover, R.F. (1972) Aminorex (Menocil) and amphetamine: acute and chronic effects on pulmonary and systemic haemodynamics in the calf. Thorax 27: 127
12. Caldwell, J. (1980) Amphetamines and Related Stimulants: Chemical, Biological, and Sociological Aspects. CRC Press, Florida: 2
13. Conradi, R., Just, O.H. (1977) Eine spezielle Methode der Neuroleptanalgesie zur Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. Praktische Anästhesie. Wiederbelebung und Intensivtherapie 12: 38-42
14. Espelin, D., Done, A.K. (1968) Amphetamine poisoning. Effectiveness of Chlorpromazine. New Engl. J. Med. 278: 1361

15. Fey, M.,
Gurtner, H.R. (1972) Akute Auswirkungen von N-Chloropropylamphetamin (Ro 4-5282) auf die Haemodynamik des großen und kleinen Kreislaufs beim Menschen. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 22: 2090
16. Flecker, A. (1960) Die Lobelinzeit bei pulmonalen Erkrankungen. *Wiener Med. Wochenschrift* 110: 762-764
17. Flecker, A. (1960) Die Beurteilung von Lungen- und Herzerkrankungen durch die Lobelinzeit. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose* 123: 152-156
18. Frenzel, H.,
Morr, H. (1971) Zur medikamentösen Behandlung der respiratorischen Insuffizienz. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 21: 1699
19. Gethmann, J.W.,
Hellige, G.,
Hensel, J.,
Knoll, D.,
Martel, J.,
Bretschneider, H.J. (1972) HZV-Messungen nach der Methode von Slama-Piiper, besonders das Problem der absoluten Eichung. *Anaesth. Inform.* 13: 96
20. Glatzl, A. (1958) Klinische Erfahrung über Schmerzbekämpfung mittels einer Amiphenazol-Morphin-Kombination in der Unfallchirurgie. *Der Anaesthesist* 7: 341-342
21. Goodman, L.S.,
Gilman, A. (1980) Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Sixth Edition Macmillan, New York: 159-163

22. Grabow, L. (1973) Zur medikamentösen Unterstützung der Behandlung der Ateminsuffizienz. Med. Welt 24: 1259-1261
23. Grabow, L. (1973) Noleptan^R in der Anaesthesiologie. Fortschritte der Med. 17: 757-761
24. Gross, R.,
Grosser, K.-D.,
Sieberth, H.-G. (1973) Respiratorische Insuffizienz bei obstruktiver Emphysebronchitis in: Der internistische Notfall. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York: 252-272
25. Hahn, F. (1941) Zur Methode des Nachweises der zentralanaleptischen Blutdrucksteigerung. Archiv Pharmak. exp. Path. 198: 472
26. Hahn, F. (1941) Vergleichende Untersuchungen über die Krampf- und Blutdruckwirkung verschiedener Analeptica. Archiv Pharmak. exp. Path. 198: 491
27. Hahn, F. (1941) Vergleichende Untersuchungen über die Krampf- und Blutdruckwirkung einiger Analeptica an dekapitierten Katzen. Archiv Pharmak. exp. Path. 198: 509
28. Hahn, F.,
Rummel, W. (1949) Über den Mechanismus der Blutdruckwirkung zentraler Analeptica. Archiv Pharmak. exp. Path. 209: 325

29. Hahn, F. (1960) Analeptics.
Pharmac. Rev. 12: 447-530
30. Hauschild, F. (1960) Pharmakologie und
Grundlagen der Toxikologie.
Georg-Thieme Verlag Leipzig,
2. Aufl.: 630-631 (Lobelin-
hydrochlorid)
591-596 (Methamphetamin-
hydrochlorid)
31. Heiss, H.W.,
Hensel, J.,
Kettler, D.,
Tauchert, M.,
Bretschneider, H.J. (1973) Über den Anteil des
Koronarsinusausschlusses an
der Myokarddurchblutung des
linken Ventrikels.
Z. Kardiol. 62: 593
32. Hensel, J.,
Bretschneider, H.J. (1970) Pitot-Rohr-Katheter
für die fortlaufende Messung
der Koronar- und Nierendurch-
blutung im Tierexperiment.
Arch. Kreislaufforsch. 62: 249
33. Herzka, H.,
Haber, J. (1965) Klinische Mitteilung
über die Wirksamkeit von
Daptazole (Amiphenazol) in
einem Fall von Vergiftung
mit Valium.
Schweiz. Med. Wochenschr. 95:
365-366
34. Hügin, W. (1956) Intensivere Schmerzbe-
kämpfung durch kombinierte
Verabreichung von Daptazile
und Morphin (Auszug).
Schweiz. Med. Wochenschr. 86
(38): 1100
35. Kazushige Sakai,
Nishitaka Akimo,
Jiro Adachi (1980) Pharmacological
Features of the Coronary,
Renal, Mesenteric, and Femoral
Vascular Beds of Rats Revealed
by Intraarterial Administration
of Drugs.

- Journal of Cardiovascular
Pharmacology 2: 453-470
- (1975) Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Wirkung von Mephentermin und Methamphetamin auf die Hämodynamik der Lungenstrombahn.
Zschr. inn. Med. 30: 227
- (1969) Cardiovascular effects of lobeline.
Arch. int. Pharmacodyn. 182: 370-375
- (1973) Synthesen von N-Benzyl-amino-carbonsäuren und ihren Derivaten.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23: 290-295
- (1978) Synopsis der Anästhesie. Deutsche Übersetzung.
Verlag Volk und Gesundheit
Berlin: 427
- (1962) Die Anwendung von Amiphenazol-hydrochlorid bei respiratorischer Insuffizienz.
British Medical Journal 1: 223
- (1958) Über das Verhalten der Atmung und des arteriellen Drucks bei Einbringen von Veratridin, Lobelin und Cyanid in den Liquor cerebrospinalis.
Pflügers Archiv 226: 586-610
- (1967) Analeptics: changing concepts, declining status.
Am. J. med. Sci. 254: 296-302
36. Kneehans, S.,
Sziegaleit, W.,
Krause, M.,
Förster, W.,
Mährlein, W.
 37. Korczyn, A.D.,
Bruderman, J.,
Braun, K.
 38. Krüger, G.,
Keck, J.,
Zipp, O.,
Nickel, J.,
Nachleidt, H.,
Ohnacker, G.
 39. Lee, J.A.,
Atkinson, R.S.
 40. Little, G.M.
 41. Loeschke, H.H.,
Koepchen, H.P.
 42. Mark, L.C.

43. Nagorny, S. (1970) Beitrag zur Therapie der dekompensierten Ateminsuffizienz bei chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen. Praxis der Pneumologie 24: 349-356
44. Nagorny, S. (1971) Frage und Antwort, Daptazole. Praxis der Pneumologie, Heft 25
45. Oechslin, R.J. (1965) Die Anwendung des Daptazol bei respiratorischer Acidose. Schweiz. Med. Wochenschr. 95: 54
46. Petrow, N. (1976) Daptazile^R (Amiphenazol-hydrochlorid) als Atemstimulans im Rahmen der Neuroleptanalgesie. Anästhesiologische Informationen 17: 625
47. Püschmann, S., Engelhorn, R. (1973) Pharmakologische Untersuchungen über eine Substanz mit antitussiven und atmungsanregenden Eigenschaften. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23: 296-305
48. Rayford, C.R., Khouri, E.M., Lewis, F.B., Gregg, D.E. (1959) Evaluation of use of left coronary inflow and oxygen content of coronary sinus blood as a measure of left ventricular metabolism. J. Appl. Physiol. 14: 817
49. Renovanz, H.-D. (1973) Ergebnisse der tierexperimentellen und klinischen Prüfung mit Noleptan. Fortschritte der Medizin 25: 1003-1008

50. Renovanz, H.-D. (1976) Zur Frage der Leber-verträglichkeit von Noleptan^R.
Therapiewoche 26: 4450-4453
51. Sahi, J.,
Heer, U.,
Tschakert, H. (1975) Auswirkungen von Fominoben auf die respiratorische Insuffizienz.
Therapiewoche 25: 34
52. Simon, H.,
Felix, R. (1973) Computer-Szintigraphie bei obstruktiven Ventilationsstörungen.
Fortschritte der Medizin 26: 1041-1044
53. Simon, H.,
Felix, R.,
Pensky, W. (1975) Lungenventilation und -perfusion beim obstruktiven Syndrom unter Fominoben.
Wochenschrift für Klinik und Praxis 70: 1043-1047
54. Slama, H.,
Piiper, J. (1964) Direktanzeigendes Rechenggerät zur Bestimmung des HZV mit der Thermo-Injektionsmethode.
Kreislaufforschung 53: 322
55. Spieckermann, P.G. (1966) Untersuchungen über die Fehlerbreite einiger Näherungsverfahren zur vereinfachten und automatischen Auswertung von Thermodilutionskurven.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 291: 14
56. Schindl, R. (1972) Bronchoskopie beim Asthma bronchiale.
Prax. Pneumol. 26: 395-400

57. Schindl, R. (1973) Fominoben und Atemfunktion.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23: 342-347
58. Schorer, R. (1967) Die Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direktanzeige zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Z. prakt. Anaesth. 2: 28
59. Stepanek, J., Zolliker, V.R. (1971) Kreislaufwirkungen des Anorektikum Diphemethoxidin im Vergleich zur Wirkung von Amphetamin und Aminorex.
Arch. int. Pharmacodyn. 191: 376-399
60. Stühlinger, W., Turnheim, K., Kraupp, O. (1971) Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Aminorex, Noradrenalin, Amphetamin und Ephedrin auf die Hämodynamik des großen und kleinen Kreislaufs an Hunden.
Z. Kreislaufforsch. 60: 73-82
61. Stühlinger, W., Turnheim, K., Kraupp, O. (1971) Der Einfluß einer N-Alkylierung auf die Wirkung des Amphetamin auf die Haemodynamik des großen und kleinen Kreislaufs.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21: 342-346
62. Tauberger, G. (1967) Elektrophysiologische Untersuchungen der vagusaktivierenden Wirkungskomponente einiger zentraler Analeptica.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 257: 71

63. Tauberger, G.,
Brus, N.

(1970) Die Wirkungen von
Prethcamid, Nikethamid,
Pentetrazol und Bemegrid
auf die zentrale Sympathi-
kusaktivität und den Blut-
druck.
Anaesthesist 19: 426
64. Tauchert, H.,
Cott, L.,
Reploh, H.D.,
Strauer, B.E.,
Bretschneider, H.J.

(1969) Vergleichende Mes-
sungen der Coronardurchblu-
tung mit der Argon-Fremdgas-
methode und dem Druckdiffe-
renzverfahren.
Pflügers Arch. ges. Physiol.
312: 13
65. Uhl, O.

(1973) Der Einfluß von No-
leptan^R auf Ventilation
und Gasaustausch beim bron-
chitischen Syndrom.
Therapiewoche 23: 3904
66. Wang, S.C.,
Ward, J.W.

(1977) Analeptics.
Pharmac. Ther. B, Vol 3:
123-165
138-139 (Amiph.)
67. Woolf, C.R.

(1970) The Use of
"Respiratory Stimulant"
Drugs. Chest 58: 49-53

9. Lebenslauf

Am 8. Mai 1956 wurde ich in Halle/Saale geboren. Meine Eltern, Prof. Dr. sc. med. Manfred Schädlich und Dr. med. Ruth Schädlich, geb. Franke, arbeiteten dort als Ärzte. Aus beruflichen Gründen zogen wir 1957 nach Greifswald, 1962 nach Berlin-Ost, wo mein Vater seither als Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Charité und meine Mutter als Augenärztin tätig sind. Im September 1962 wurde ich eingeschult. Meine Schulausbildung endete 1974 mit dem Abitur. Im September 1974 wurde ich an der Humboldt-Universität in Berlin-Ost immatrikuliert, wo ich 1976 das Physikum bestand. Im November des selben Jahres habe ich die DDR illegal verlassen, um am 23. Mai 1977 in Berlin-West den Medizinstudenten Oliver Meller zu heiraten. Die Ehe wurde am 12. November 1979 geschieden. Im Sommersemester 1977 konnte ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin-West fortsetzen. Nach Belegen der Kurse für Terminologie und Psychologie konnte ich das Physikum wiederholen und das klinische Studium aufnehmen. Mein Medizinstudium endete im Oktober 1982. Anschließend habe ich mit der Auswertung der seit Ende 1979 im Labor für Kreislauforschung des Klinikums Charlottenburg gewonnenen tierexperimentellen Ergebnisse begonnen und diese Dissertationsarbeit Anfang Mai 1983 beendet.

